Danseo 0,03 mg/3 mg 21-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

62 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Gelbe, runde Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wie ist Danseo einzunehmen?

Die Tabletten müssen jeden Tag zur ungefähr gleichen Uhrzeit, wenn nötig mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden.

An 21 aufeinanderfolgenden Tagen muss täglich jeweils eine Tablette eingenommen werden. Jede neue Packung wird nach einem 7-tägigen tablettenfreien Intervall, im Laufe dessen üblicherweise die Entzugsblutung eintritt, begonnen. Diese beginnt in der Regel am 2.-3. Tag nach Einnahme der letzten Tablette und kann bis zum Anbruch der nächsten Packung fortdauern.

Wie sollte die Anwendung von Danseo begonnen werden?

- ***Keine vorangegangene Anwendung hormonaler Kontrazeptiva (im Laufe des vorangegangenen Monats)***

Die Einnahme der Tabletten sollte am 1. Tag des weiblichen Zyklus (d. h. am ersten Tag der Monatsblutung) begonnen werden.

- ***Umstellung von anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)***

Mit der Einnahme von Danseo sollte vorzugsweise am Tag nach der letzten wirkstoffhältigen Tablette der vorangegangenen KOK begonnen werden, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien oder Placebotablettenintervall der vorangegangenen KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewandt, sollte die Einnahme von Danseo vorzugsweise am Tag der Entfernung desselben beginnen, spätestens jedoch, sobald die nächste Anwendung fällig wäre.

- ***Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Gestagenmonopille, Injektion oder Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterin-System (IUS)***

Die Umstellung von einer Gestagenmonopille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung desselben, von Injektionen, am Fälligkeitstag der nächsten Injektion); die Frau sollte jedoch in jedem Fall angewiesen werden, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- ***Nach einem Abortus im ersten Schwangerschaftstrimenon***

Mit der Anwendung kann unverzüglich begonnen werden. In diesem Fall ist keine Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden erforderlich.

- ***Nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Schwangerschaftstrimenon***

Die Anwenderinnen sollte darauf hingewiesen werden, die Anwendung am 21. oder 28. Tag nach der Geburt oder einem Abortus im zweiten Schwangerschaftstrimenon zu beginnen. Falls der Einnahmebeginn zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt, sollte der Anwenderin empfohlen werden, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Hat jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss vor dem tatsächlichen Anwendungsbeginn des kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Für Frauen während der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Wenn die Einnahme der Tabletten vergessen wurde

Wenn die Anwenderin eine Tablette weniger als 12 Stunden zu spät einnimmt, ist der kontrazeptive Schutz nicht reduziert. Die Einnahme der Tablette sollte sofort nachgeholt und die darauffolgenden Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen werden.

Wenn die Anwenderin eine Tablette mehr als 12 Stunden zu spät einnimmt, kann der kontrazeptive Schutz reduziert sein. Wenn die Einnahme der Tabletten vergessen wurde, gelten folgende zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf unter keinen Umständen länger als 7 Tage unterbrochen werden.

2. Die ununterbrochene 7-tägige Einnahme der Tabletten ist erforderlich, um eine adäquate Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erzielen.

In diesem Sinne können folgende Ratschläge für die alltägliche Handhabung erteilt werden:

- ***Woche 1***

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie das Vergessen bemerkt, auch wenn dies zur gleichzeitigen Einnahme von zwei Tabletten führt. Anschließend muss sie die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen. Zusätzlich muss während der darauffolgenden 7 Tage eine Barrieremethode, beispielsweise Präservative, angewendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies dem planmäßigen einnahmefreien Intervall liegt, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

- ***Woche 2***

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie das Vergessen bemerkt, auch wenn dies zur gleichzeitigen Einnahme von zwei Tabletten führt. Anschließend muss sie die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen. Unter der Voraussetzung, dass die Anwenderin die Tabletten während der letzten 7 Tage vor der ersten vergessenen Tablette ordnungsgemäß eingenommen hat, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Hat die Anwenderin jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte sie angewiesen werden, während der nächsten 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

- ***Woche 3***

Es besteht ein hohes Risiko reduzierter Verlässlichkeit, da das 7-tägige tablettenfreie Intervall bevorsteht. Dennoch besteht auch in diesem Fall die Möglichkeit, eine Einschränkung des kontrazeptiven Schutzes durch eine Korrektur des Tabletteneinnahmerhythmus zu vermeiden. Bei Befolgung einer der beiden folgenden Richtlinien sind demzufolge keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, vorausgesetzt, die Anwenderin hat alle Tabletten während der letzten 7 Tage vor der ersten vergessenen Tablette ordnungsgemäß eingenommen. Ist dies nicht der Fall, sollte die Anwenderin die erste dieser beiden Richtlinien befolgen und darüber hinaus während der nächsten 7 Tage zusätzliche kontrazeptive Vorsichtsmaßnahmen treffen.

1. Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie das Vergessen bemerkt, auch wenn dies zur gleichzeitigen Einnahme von zwei Tabletten führt.
   Anschließend muss sie die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen. Die nächste Blisterpackung muss sofort nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen werden, d. h. zwischen den beiden Packungen darf keine Pause eingelegt werden. Bei der Anwenderin wird mit hoher Wahrscheinlichkeit erst nach Aufbrauchen der zweiten Packung eine Entzugsblutung eintreten. Allerdings können während der Tabletteneinnahme Schmierblutungen oder Zwischenblutungen auftreten.
2. Alternativ kann der Anwenderin empfohlen werden, die Einnahme der Tabletten der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Anschließend sollte sie ein tablettenfreies Intervall von bis zu 7 Tagen einlegen, einschließlich der Anzahl jener Tage, an denen sie die Tabletteneinnahme vergessen hat, und dann mit einer neuen Blisterpackung fortfahren.

Hat die Anwenderin die Tabletteneinnahme vergessen und es tritt im darauffolgenden, ersten normalen tablettenfreien Intervall keine Entzugsblutung ein, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Vorgehensweise im Fall von gastrointestinalen Beschwerden

Bei Auftreten von schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Durchfall), kann es zu einer unvollständigen Resorption kommen, wodurch zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen zu treffen sind. Erbricht eine Anwenderin innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme einer Tablette, sollte sie umgehend eine neue (Ersatz-) Tablette einnehmen. Die neue Tablette sollte, sofern möglich, innerhalb von 12 Stunden nach dem gewohnten Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Nach einem Zeitraum von über 12 Stunden sollten die Hinweise bezüglich vergessenen Tabletten, wie in Abschnitt 4.2 „Wenn die Einnahme der Tabletten vergessen wurde“ erläutert, beachtet werden. Wenn die Anwenderin ihren gewohnten Tabletteneinnahmerhythmus nicht ändern möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer Reserveblisterpackung entnehmen.

Verschieben der Entziehungsblutung

Zum Hinauszögern der Monatsblutung muss die Anwenderin das tablettenfreie Intervall überspringen und mit einer neuen Blisterpackung Danseo fortfahren. Die Dauer der Aufschiebung kann bis zum Ende der zweiten Packung beliebig gewählt werden. Während der Aufschiebung können Zwischen- oder Schmierblutungen auftreten. Nach dem gewohnten 7-tägigen tablettenfreien Intervall wird die regelmäßige Einnahme von Danseo wieder aufgenommen.

Um die Monatsblutung auf einen anderen als den von der Anwenderin aufgrund ihres aktuellen Einnahmerhythmus gewohnten Wochentag zu verlegen, muss das nächste tablettenfreie Intervall um die gewünschte Tagesanzahl gekürzt werden. Je kürzer das Intervall, desto höher ist das Risiko, dass keine Entzugsblutung eintritt und während der darauffolgenden Packung Zwischen- und Schmierblutungen auftreten (wie beim Verschieben der Monatsblutung).

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine begründete Anwendung von Danseo bei Kindern und Jugendlichen (vor der Pubertät).
Art der Anwendung
Art der Anwendung: Oral.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Bedingungen zum ersten Mal während der Anwendung von KHK auftreten, muss das Präparat unverzüglich abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Schwere hepatische Erkrankung in der Gegenwart oder Vergangenheit, sofern die normalen Leberfunktionswerte nicht wiederhergestellt sind.
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Lebertumore in der Gegenwart oder Vergangenheit (gut- oder bösartig)
- Vorliegen von oder Verdacht auf, durch Geschlechtssteroide beeinflusste Malignome (z. B. der Zeugungsorgane oder Brüste)
- Vaginalblutung ohne Diagnose
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise
Die Eignung von Danseo 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 Danseo beendet werden sollte.
Risiko für eine venöseThromboembolie (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 Danseo, 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 Danseo, 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 Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).
Es wird geschätzt[1], dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Drospirenon-haltiges

KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6[2] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

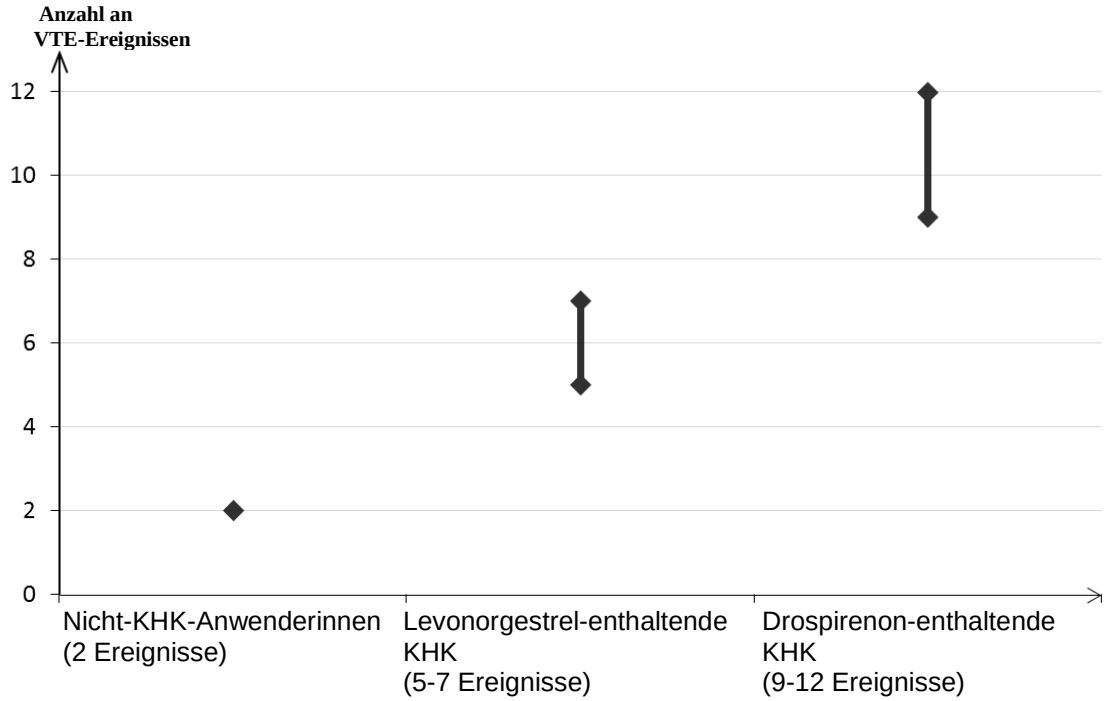
[1] Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

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

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



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).

Danseo 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^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.
	Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.

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

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.
Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6- wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).
Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.
Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Danseo 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-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	***Anmerkung***
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.

	Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder 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:

– plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Köperseite;
– plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
– plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
– plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
– plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
– Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.
– Vorübergehende Symptome weisen auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulans-Behandlungen (Kumarine) müssen alternative Verhütungsmethoden angewendet werden.

Tumore

In manchen epidemiologischen Studien wurde von einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs bei Langzeitanwenderinnen (>5 Jahre) von KOKs berichtet, wobei jedoch weiterhin umstritten ist, zu welchem Ausmaß diese Erkenntnis auf die Störeffekte sexueller Verhaltensmuster und anderer Faktoren, wie humane Papilomaviren (HPV), zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat gezeigt, dass bei Frauen, die gegenwärtig ein KOK anwenden, das relative Risiko (RR = 1,24) einer Brustkrebsdiagnose geringfügig erhöht ist. Das erhöhte Risiko schwindet schrittweise innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK-Anwendung. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten ist, ist die erhöhte Anzahl von Brustkrebsdiagnosen bei gegenwärtigen Anwenderinnen eines KOKs oder Frauen, die in jüngster Vergangenheit ein KOK angewandt haben, im Vergleich zum allgemeinen Brustkrebsrisiko gering. Diese Studien liefern keine Ursachennachweise. Das beobachtete Muster des erhöhten Risikos kann auf frühere Brustkrebsdiagnosen bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Auswirkungen von KOKs oder eine Kombination dieser beiden Faktoren zurückzuführen sein. Bei Anwenderinnen oder ehemaligen Anwenderinnen diagnostizierte Brustkrebsfälle sind tendenziell klinisch weniger fortgeschritten als jene Krebsdiagnosen, die bei Nicht-Anwenderinnen gestellt wurden.

In seltenen Fällen wurde bei KOK-Anwenderinnen von gutartigen Lebertumoren und noch seltener von bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumore zu lebensbedrohlichen, intraabdominalen Hämorrhagien geführt. Wenn bei Frauen, die ein KOK anwenden, starke Schmerzen im Oberbauchbereich, Lebervergrößerungen oder Anzeichen einer intraabdominalen Hämorrhagie auftreten, sollte bei der Differentialdiagnose ein Lebertumor in Betracht gezogen werden.

Bei der Anwendung von höher dosierten KOKs (50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko für ein Endometrium- und ein Ovarialkarzinom reduziert. Ob dies auch für niedriger dosierte KOKs zutrifft, muss noch bestätigt werden.

- ***Andere Erkrankungen***

Die Gestagen-Komponente von Danseo ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg des Kaliumspiegels im Blut zu erwarten. Dennoch wurde in einer klini-

schen Studie bei manchen Patientinnen mit leichter oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion und simultaner Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln während der Einnahme von Drospirenon ein geringfügig, jedoch nicht bedeutend erhöhter Anstieg des Kaliumspiegels im Blut beobachtet. Es wird demzufolge empfohlen, den Kaliumspiegel im Blut während des ersten Behandlungszyklus bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kaliumspiegel vor der Behandlung im oberen Referenzbereich lag, sowie insbesondere während einer simultanen Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln zu überwachen. Siehe auch Abschnitt 4.5.
Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie oder diesbezüglicher familiärer Vorbelastung kann bei Anwendung eines KOKs ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko bestehen.
Obwohl bei vielen Frauen, die KOKs anwenden, von geringfügigen Blutdruckerhöhungen berichtet wurde, sind klinisch relevante Anstiege selten. Ausschließlich in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KOKs gerechtfertigt. Sollte es während der Anwendung eines KOKs bei bestehender Hypertonie zu dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten kommen oder sollte eine Patientin mit bedeutend erhöhtem Blutdruck nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn mithilfe einer blutdrucksenkenden Behandlung normale Blutdruckwerte erzielt werden, kann die KOK-Anwendung erforderlichenfalls wieder aufgenommen werden.
Im Falle folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangerschaften als auch bei KOK-Anwendung von Ausbrüchen oder Verschlechterung berichtet, wobei jedoch keine schlüssigen Beweise für einen Zusammenhang mit dem Gebrauch von KOKs vorliegen: Ikterus und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea Sydenham, Herpes gestationis und mit Otosklerose einhergehender Gehörverlust.
Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Angioödem-Symptome hervorrufen oder verschlechtern.
Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen muss die KOK-Anwendung erforderlichenfalls unterbrochen werden, bis die Leberfunktionsmarker wieder in den Normalbereich zurückkehren. Bei Wiederauftreten, eines erstmalig während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenem cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase, muss die Einnahme von KOKs unterbrochen werden.
Obwohl KOKs Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz und Glucoseverträglichkeit haben können, liegen keine Beweise für die Notwendigkeit einer Abänderung der Behandlungsmethode bei Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOKs (Ethinylestradiol-Gehalt < 0,05 mg) einnehmen, vor. Dennoch sollten an Diabetes erkrankte Frauen engmaschig überwacht werden, insbesondere im Anfangsstadium der KOK-Anwendung.
Während der Anwendung von KOKs wurde von Verschlechterung bei endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.
Gelegentlich kann Chloasma auftreten, insbesondere bei Frauen, die in der Vergangenheit an Chloasma gravidarum gelitten haben. Frauen mit Tendenz zu Chloasma sollten während der Einnahme von KOKs Sonnen- und UV-Strahlenexpositionen vermeiden.
Jede Tablette dieses Arzneimittels enthält 62 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine Lactose- freie Diät befolgen, sollten diese Menge berücksichtigen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Krankengeschichte (einschließlich familiäre Vorbelastung) aufgenommen 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 Danseo 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 sollte zudem darauf hingewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und alle Anweisungen zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollten gemäß der üblichen Vorgehensweise durchgeführt und auf jede Frau individuell abgestimmt sein.
Die Anwenderinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass orale Kontrazeptiva nicht vor HIV- Infektionen (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Reduzierte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOKs kann z. B. im Falle von vergessenen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2), oder simultaner Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) reduziert sein.

Zyklusunregelmäßigkeiten

Bei allen KOKs können unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Zwischenblutungen) auftreten, insbesondere im Laufe der ersten Monate der Anwendung. Demzufolge ist eine Untersuchung jedweder unregelmäßigen Blutung erst nach einem Gewöhnungszeitraum von circa drei Monaten sinnvoll.
Bei Fortbestehen von Unregelmäßigkeiten oder Auftreten von Unregelmäßigkeiten nach vorangegangenen regelmäßigen Zyklen sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen sowie adäquate Diagnoseverfahren angewendet werden, um eine Bösartigkeit oder Schwangerschaft auszuschließen. Erforderlichenfalls

muss eine Kürettage vorgenommen werden.
Bei manchen Frauen kann die Entzugsblutung während des tablettenfreien Intervalls ausbleiben. Wenn das KOK unter Beachtung aller in Abschnitt 4.2 erläuterten Richtlinien angewendet wurde, ist es unwahrscheinlich, dass eine Schwangerschaft vorliegt. Wenn das KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht gemäß diesen Richtlinien eingenommen wurde oder zwei Entzugsblutungen ausgeblieben sind, muss vor dem Fortsetzen der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Erkennung potenzieller Wechselwirkungen müssen die Verschreibungsinformationen aller simultan verabreichter Arzneimittel beachtet werden.

- ***Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Danseo***

Wechselwirkungen können zwischen Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, auftreten, wodurch es zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Zwischenblutungen und/oder fehlender kontrazeptiver Wirksamkeit führen.

Handhabung

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb einiger Wochen festgestellt werden. Nach Abbruch der Behandlung kann die Enzyminduktion für etwa 4 Wochen aufrecht erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die eine Behandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln erhalten, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Methode der Kontrazeption zusätzlich zur KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Begleittherapie und für weitere 28 Tage nach deren Beendigung angewendet werden.
Wenn die Arzneimitteltherapie über das Ende der aktiven Tabletten in der KOK-Packung hinaus andauert, müssen die Placebo-Tabletten verworfen werden und die nächste KOK-Packung sollte sofort begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln wird eine andere zuverlässige nicht-hormonelle Methode der Kontrazeption empfohlen.
Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur berichtet:

Substanzen, die die Clearance von KOKs erhöhen (verringerte Wirksamkeit von KOKs durch Enzyminduktion), z.B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die HIV-Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz sowie möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die den pflanzlichen Wirkstoff Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOKs:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOKs können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und Arzneimitteln aus der Klasse der nicht-nukleosidischen reversen Transkriptase-Hemmer, einschließlich Kombinationen mit HCV-Hemmern, die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Gestagenen erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.
Daher sollte die Verschreibungsinformation einer begleitenden HIV/HCV-Medikation herangezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen und darauf bezogene Empfehlungen zu identifizieren. Im Falle eines Zweifels sollte eine zusätzliche empfängnisverhütende Barrieremethode bei Frauen angewendet werden, die eine Therapie mit Proteasehemmern oder Arzneimitteln aus der Klasse der nicht- nukleosidischen reversen Transkriptase-Hemmer erhalten.
Die wichtigsten Metaboliten von Drospirenon werden im menschlichen Blut ohne Beteiligung des Cytochrom P450-Systems gebildet. Demzufolge ist es unwahrscheinlich, dass Hemmer dieses Enzymsystems den Metabolismus von Drospirenon beeinflussen.

- ***Auswirkungen von Danseo auf andere Arzneimittel***

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. In diesem Sinne können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder steigen (z. B. Cyclosporin) oder sinken (z. B. Lamotrigin).
Basierend auf In-vitro-Inhibitionsstudien und In-vivo-Interaktionsstudien mit freiwilligen, weiblichen Probanden unter Anwendung von Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat gilt eine Wechselwirkung von Drospirenon in Dosierungen von 3 mg mit dem Metabolismus anderer Wirkstoffe als unwahrscheinlich.

- ***Andere Arten von Wechselwirkungen***

Bei Patientinnen ohne Niereninsuffizienz hat eine simultane Verabreichung von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSARs keine bedeutenden Auswirkungen auf den Kaliumspiegel im Blut gezeigt. Allerdings liegen keine Studien zur simultanen Verabreichung von Danseo und Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika vor. In diesem Fall sollte der Kaliumspiegel im Blut während des ersten Behandlungszyklus überwacht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

- ***Laboranalysen***

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse von bestimmten Laboranalysen, einschließlich biochemische Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktionsparameter, Plasmawerte von (Träger-) Proteinen, z. B. corticosteroid-bindendem Globulin und Lipid- /Lipoproteinfraktionen, Kohlenhydratstoffwechselproteine sowie Koagulations- und Fibrinolyseparameter beeinflussen. Die veränderten Werte bleiben im Allgemeinen innerhalb der normalen Labormessbereiche. Drospirenon führt zu erhöhter Plasmareninaktivität und Plasmaaldosteron verursacht durch dessen leichte antimineral-corticoide Aktivität.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Danseo darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Sollte während der Anwendung von Danseo eine Schwangerschaft eintreten, muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Ausführliche epidemiologische Studien lassen weder auf ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler bei Kindern, die von Frauen geboren werden, die vor der Schwangerschaft KOKs angewendet haben, noch auf teratogene Auswirkungen schließen, wenn KOKs unbeabsichtigt während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Tierexperimentelle Studien haben Nebenwirkungen während der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Den Daten dieser tierexperimentellen Studien zufolge können Nebenwirkungen infolge der hormonellen Wirkung des Wirkstoffs nicht ausgeschlossen werden. Allerdings lässt die allgemeine Erfahrung mit KOKs während der Schwangerschaft nicht auf tatsächliche Nebenwirkungen bei Menschen schließen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Danseo während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen in Hinsicht auf Nebenwirkungen von Danseo auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen zu gestatten. Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

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

Stillzeit

KOKs können die Laktation durch Mengenreduktion und Modifikation der Brustmilchzusammensetzung beeinflussen. Demzufolge ist die Anwendung von KOKs für stillende Mütter im Allgemeinen nicht empfohlen, solange diese ihr Kind noch nicht komplett entwöhnt haben. Kleine Mengen an kontrazeptiven Steroiden und/oder deren Metaboliten können während der Anwendung von KOKs mit der Milch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten Auswirkungen auf das Kind haben.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Anwenderinnen von KOKs wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Von folgenden Nebenwirkungen wurde bei der Anwendung von Ethinylestradiol/Drospirenon berichtet:

Systemorganklasse	***Häufigkeit der Nebenwirkungen***		
	Häufig ≥1/100	***Gelegentlich <1/100, ≥1/1.000***	***Selten <1/1.000***
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit Asthma
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypacusis
Gefäßerkrankungen	Migräne	Hypertonie Hypotonie	Arterielle Thromboembolie Venöse Thromboembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea	Erbrechen Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Ekzem Pruritus Alopezie	Erythema nodosum Erythema multiforme
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörungen Zwischenblutungen Brustschmerzen Brustspannung Leukorrhö	veränderte Libido Vergrößerung der Brust Vaginitis	Brustsekretion

	Candidiasis vaginalis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Wasseransammlungen verändertes Körpergewicht	

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.

Bei Frauen, die KOKs anwenden, wurden folgende schwere Nebenwirkungen beobachtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" erläutert werden:

- Venöse Thromboembolieerkrankungen
- Arterielle Thromboembolieerkrankungen
- Hypertonie
- Lebertumore
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für welche der Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs nicht schlüssig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyom, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Chorea Sydenham, hämolytisch- urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht;
- Chloasma
- Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen muss die KOK-Anwendung erforderlichenfalls unterbrochen werden, bis die Leberfunktionsmarker wieder im Normalbereich liegen.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Angioödem-Symptome hervorrufen oder verschlechtern.

Die Häufigkeit von Brustkrebsdiagnosen ist unter ist unter Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva minimal erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten ist, ist die erhöhte Anzahl im Vergleich zum allgemeinen Brustkrebsrisiko gering. Die Kausalität in Verbindung mit dem KOK-Gebrauch ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

Durchbruchsblutungen und/oder ein Versagen der Kontrazeption können das Ergebnis von Wechselwirkungen von anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Bislang liegen keine Erfahrungsdaten zur Überdosierung von Danseo vor. Basierend auf allgemeinen Erfahrungswerten mit kombinierten oralen Kontrazeptiva könnten in solchen Fällen eventuell folgende Symptome auftreten: Nausea, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte Vaginalblutungen. Es gibt kein Antidot. Die fortführende Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombination.
ATC-Code: G03AA12.

Pearl-Index für das Versagen der Methode:

0,09 (oberes zweiseitiges 95% Konfidenzlimit: 0,32).
Genereller Pearl-Index (Versagen der Methode + Versagen des Patienten): 0,57 (oberes zweiseitiges 95% Konfidenzlimit: 0,90).

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Danseo basiert auf der Interaktion verschiedener Faktoren, wobei der wichtigste dieser Faktoren in der Ovulationshemmung und den Endometriummodifikationen liegt.

Danseo ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischen Dosierungen hat Drospirenon zudem antiandrogene und leicht antimineral-corticoide Eigenschaften. Es hat keine estrogene, glucocorticoide oder antiglucocorticoide Wirksamkeit. Dies verleiht Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das jenem des natürlichen Hormons Progesteron sehr ähnlich ist.

Aus klinischen Studien gehen Hinweise hervor, dass die leicht antimineral-corticoiden Eigenschaften von Danseo leicht antimineral-corticoide Auswirkungen haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

Resorption

Oral verabreichtes Drospirenon wird schnell und fast vollständig resorbiert. Maximale Konzentrationen des Wirkstoffs im Blut von circa 38 ng/ml werden circa 1 bis 2 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85%.

Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln hat keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach oraler Verabreichung sinkt der Drospirenon-Spiegel im Blut mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 Stunden.

Drospirenon wird im Blut an Albumin und nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder corticoidbindendes Globulin (CBG) gebunden. Nur 3 bis 5% der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Blut sind als freies Steroid vorhanden. Der durch Ethinylestradiol induzierte SHBG-Anstieg hat keinen Einfluss auf die Proteinbindung von Drospirenon im Blut. Das durchschnittliche, apparente Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Verabreichung weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Metaboliten im Blut sind in der Säureform von Drospirenon präsent, die durch Öffnung des Lactonrings und des 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-Sulfats gebildet wird, wobei beide ohne Beteiligung des P450-Systems erzeugt werden. Drospirenon wird in geringerem Ausmaß durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und hat sich in vitro als Hemmer dieses Enzyms sowie von Cytochrom P450 1A1, Cytochrom P450 2C9 und Cytochrom P450 2C19 erwiesen.

Elimination

Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Blut beträgt 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon wird nur in Spurenmengen in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit den Fäzes und über den Urin mit einer Ausscheidungsrate von circa 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über den Urin und mit den Fäzes liegt bei 40 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus werden die maximalen Steady-State-Konzentrationen von Drospirenon im Blut von circa 70 ng/ml nach rund 8 Behandlungstagen erreicht. Der Drospirenon-Spiegel im Blut akkumuliert sich um das circa 3-fache als Konsequenz des terminalen Halbwertszeit-Verhältnisses und des Dosierungsintervalls.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörungen

Die Steady-State-Drospirenon-Spiegel im Blut von Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance CLcr, 50 – 80 ml/min) und Frauen mit normaler Nierenfunktion wiesen vergleichbare Werte auf. Der Drospirenon-Spiegel im Blut war bei Frauen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr, 30 bis 50 ml/min) im Durchschnitt 37% höher als der jener Frauen mit normaler Nierenfunktion. Drospirenon-Behandlungen waren für Frauen mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung gut verträglich. Drospirenon-Behandlungen haben keinerlei klinisch bedeutende Auswirkungen auf die Kaliumkonzentration im Blut gezeigt.

Leberfunktionsstörungen

Bei einer Einzeldosisstudie war die orale Clearance (CL/F) bei Freiwilligen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion zu ungefähr 50% reduziert. Die beobachtete Reduzierung der Drospirenon-Clearance bei Freiwilligen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung hat nicht zu apparenten Modifikationen der Kaliumkonzentrationen im Blut geführt. Sogar bei Vorliegen von Diabetes und simultaner Behandlung mit Spironolacton (zwei Faktoren, die bei Patienten eine Hyperkalämie-Prädisposition hervorrufen können) konnte kein Anstieg der Kaliumkonzentrationen im Blut über die Obergrenze des Normalbereichs beobachtet werden. Daraus kann geschlossen werden, dass Drospirenon für Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) gut verträglich ist.

Ethnische Gruppen

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

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach Einnahme schnell und vollständig resorbiert.

Bei Verabreichung von 30 µg werden 1 bis 2 Stunden nach Einnahme maximale Plasmakonzentrationen von 100 pg/ml erzielt. Ethinylestradiol unterliegt einem sehr hohen First-Pass-Effekt, der hohe interindividuelle Variationen aufweist. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 45%.

Verteilung

Ethinylestradiol hat ein apparentes Verteilungsvolumen von 5 L/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 98%. Ethinylestradiol induziert die Lebersynthese von SHBG und CBG. Während einer Behandlung mit 30 µg Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration von SHBG von 70 auf circa 350 nmol/L.
Ethinylestradiol geht in kleinen Mengen in die Muttermilch über (0,02% der Dosis).

Biotransformation

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (metabolische Plasma-Clearance 5 ml/min/kg).

Elimination

Ethinylestradiol wird in keinem bedeutendem Ausmaß in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über Harn und Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung liegt bei einem Tag. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 20 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden im Laufe der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, wobei sich der Ethinylestradiol-Spiegel im Blut um das circa 1,4- bis 2,1-fache akkumuliert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Labortieren beschränkten sich die Auswirkungen von Drospirenon und Ethinylestradiol auf jene, die mit der anerkannten pharmakologischen Wirksamkeit in Zusammenhang gebracht werden. Insbesondere haben Reproduktionstoxizitätsstudien embryotoxische und fetotoxische Auswirkungen bei Tieren gezeigt, die als speziesspezifisch gelten. Bei Expositionen in höheren Dosierungen als jene von Danseo-Anwenderinnen wurden bei Rattenföten, jedoch nicht bei Affen, Auswirkungen auf die geschlechtliche Differenzierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
vorverkleisterte (Mais-)Stärke
Crospovidon
Povidon
Polysorbat 80
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

teilhydrolisierter Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
gelbes Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus Aluminiumdurchdrückfolie und PVC-/PVDC-Film.

Packungsgrößen:

1 x 21 Filmtabletten
2 x 21 Filmtabletten
3 x 21 Filmtabletten
6 x 21 Filmtabletten
13 x 21 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–29362

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
29. September 2010
10. Stand der Information
Jänner 2016
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.