

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 2 mg Dienogest und 0,03 mg Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 74,47 mg Lactose.

Jede Placebo-Tablette enthält 76,50 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Wirkstoffhaltige Filmtablette:

Weißer, zylinderförmiger, bikonvexer Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 6 mm.

Placebo Filmtablette:

Rosafarbene, zylinderförmige, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Orale Kontrazeption
- Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotika-Behandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.

Bei der Entscheidung, Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten 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 Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: zum Einnehmen.

Einnahme von Dienacne**28-Tabletten-Blisterpackung**

- Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden, gegebenenfalls mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge. Die Tabletteneinnahme erfolgt regelmäßig. 28 aufeinanderfolgende Tage muss täglich jeweils eine Tablette eingenommen werden. Jede nachfolgende Packung wird am Tag nach der letzten Tablette der vorherigen Packung angefangen. Eine Abbruchblutung beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nachdem mit den Placebo-Tabletten (letzte Reihe) begonnen wurde und endet möglicherweise nicht, bevor die nächste Packung begonnen wird.

In der Regel dauert es mindestens drei Monate, bis eine Verbesserung der Akne

erkennbar wird, und eine weitere Verbesserung wurde nach sechs Monaten Behandlung berichtet. Frauen sollten 3–6 Monate nach Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen danach untersucht werden, um den Bedarf für eine Fortführung der Behandlung zu beurteilen.

Beginn der Einnahme von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten

- **Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)**

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Bei korrekter Einnahme besteht Empfängnischutz vom ersten Tag der Einnahme an.

Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine nichthormonale Methode der Empfängnisverhütung (Barriere-Methode) angewendet werden.

- **Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster).**

Mit der Einnahme von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien oder Placebo-Tabletten-Intervall (Phase der Einnahme von wirkstofffreien Tabletten) des zuvor eingenommenen KOK.

Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten vorzugsweise am Tag nach der Entfernung des Vaginalrings / transdermalen Pflasters, spätestens aber zu dem Zeitpunkt, an dem der Einsatz des nächsten Vaginalrings / die Applikation des nächsten transdermalen Pflasters fällig ist, begonnen werden.

- **Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem gestagenfreisetzen Intrauterinpeppar (IUP):**

Der Wechsel von einer Pille, die nur Progestogen enthält, ist jeden Tag möglich (von einem Implantat oder vom IUP am Tag der Entnahme; von einer Verhütung durch Injektion, wenn die nächste Injektion fällig wäre); es wird aber in all diesen Fällen empfohlen, während der ersten sieben Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche Verhütungsmethode anzuwenden.

- **Nach einem Abort im ersten Trimenon**
Es kann sofort mit der Einnahme von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- **Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon**

Die Einnahme von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten sollte 21 bis 28 Tage nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine Barriere-Methode angewendet werden. Wenn bereits

Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss jedoch vor Beginn der Einnahme eines KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Bei den Tabletten der letzten Reihe der Blisterpackung handelt es sich um Placebo-Tabletten, so dass eine vergessene Einnahme kein Problem darstellt. Allerdings sollten vergessene Tabletten entsorgt werden, um nicht versehentlich das Placebo-Tabletten-Intervall zu verlängern. Die folgenden Empfehlungen gelten ausschließlich bei vergessener Einnahme von wirkstoffhaltigen Tabletten (Reihe 1 bis 3 der Blisterpackung)

Wenn die Einnahme der Tablette innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt wird, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die Einnahme der weiteren Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten wird, kann der Konzeptionsschutz vermindert sein. In diesem Fall gelten die folgenden beiden Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine adäquate Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Eierstock-Achse setzt die ununterbrochene Tabletteneinnahme über mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage voraus.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Vergessene Tabletten in Woche 1

Die letzte vergessene Tablette sollte eingenommen werden, sobald die Nichteinnahme festgestellt wurde, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten gleichzeitig eingenommen werden müssen. Die restlichen Tabletten werden dann zur üblichen Zeit eingenommen. Darüber hinaus sollte die nächsten sieben Tage ein Verhütungsmittel, z. B. ein Kondom, verwendet werden. Wenn der Geschlechtsverkehr in den vorhergehenden sieben Tagen stattfand, besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je dichter diese an der Phase der Placebo-Tabletten des vorangegangenen Blisters liegen, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

- Vergessene Tabletten in Woche 2

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die Einnahme der weiteren Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendig-

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten

keit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werde.

– Vergessene Tabletten in Woche 3

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen Placebo-Tabletten-Intervalls kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, ist die erste der beiden im Folgenden beschriebenen Vorgehensweisen zu wählen und außerdem in den nächsten 7 Tagen eine weitere empfängnisverhütende Methode anzuwenden.

1. Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die Einnahme der weiteren Tabletten erfolgt zum üblichen Zeitpunkt, bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 7 Tabletten der letzten Reihe (Placebo-Tabletten) müssen verworfen werden. Es muss sofort mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es wird wahrscheinlich vor dem Ende dieser zweiten Packung nicht zur Entzugsblutung kommen. Es können aber Schmier- bzw. Durchbruchblutungen an Tagen mit Tabletteneinnahme auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer wirkstoffhaltiger Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abgebrochen werden. Dann sind für bis zu 7 Tage Tabletten aus der letzten Reihe (Placebo-Tabletten) einzunehmen, wozu auch jene Tage gezählt werden, an denen die Einnahme vergessen wurde. Anschließend wird mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen.

Wenn die Einnahme von Tabletten vergessen wurde und im nächsten Placebo-Tabletten-Intervall keine Entzugsblutung eintritt, muss an die Möglichkeit einer Schwangerschaft gedacht werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen erforderlich. Bei Erbrechen in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme einer Tablette soll so schnell wie möglich eine neue wirkstoffhaltige Tablette (Ersatztablette) eingenommen werden. Wenn dies erst nach mehr als 12 Stunden erfolgt, ist nach der in diesem Abschnitt genannten Vorgehensweise für vergessene Tabletten zu verfahren. Wenn die Anwenderin ihr übliches Einnahmeschema nicht ändern möchte, muss sie die zusätzliche(n) Tablette(n) aus einer anderen Blisterpackung nehmen.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Periode zu verzögern, sollte eine neue Packung Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten begonnen werden, ohne die Placebo-Tabletten aus der aktuellen Packung einzunehmen. Dieser Zeitplan kann so lange verlängert werden wie gewünscht, bis die wirkenden Tabletten der zweiten Packung aufgebraucht sind. Während der Verzögerung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Die regelmäßige Einnahme von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten wird dann nach dem üblichen 7-tägigen Placebo-Tabletten-Intervall wieder aufgenommen.

Zur Verschiebung der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als beim bisherigen Einnahmeschema üblich, kann das bevorstehende Placebo-Tabletten-Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das Placebo-Tabletten-Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Entzugsblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Packung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (wie beim Hinauszögern der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Erkrankungen während der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva zum ersten Mal auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) 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 Dyslipidämie
- Bestehende Pankreatitis oder Pankreatitis in der Vorgeschichte, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht
 - Bestehende schwere Lebererkrankung oder schwere Lebererkrankung in der Vorgeschichte, wenn sich die Leberfunktion noch nicht wieder normalisiert hat
 - Bestehende Lebertumoren oder Lebertumoren in der Vorgeschichte (benigne oder maligne).
 - Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Mamma).
 - Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
 - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Dienacne ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten 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 Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten, können ein bis zu 1,6-fach 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 Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten

ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

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

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ungefähr 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein niedrig-dosiertes Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

¹ Mittelpunkt der Spannweite von 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige kombinierte hormonale Kontrazeptiva versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres zwischen 8 und 11² von 10.000 Frauen, die ein Dienogest- und Ethinylestradiol-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

² Daten einer Metaanalyse schätzen, dass das Risiko für eine VTE bei Dienacne-Anwenderinnen geringfügig erhöht ist im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen KOK (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] von 1,57 mit einem Risiko im Bereich von 1,07 bis 2,30).

Diese Anzahl an jährlichen VTE ist niedriger als die erwartete Anzahl während einer Schwangerschaft oder in der Zeit nach einer Geburt.

VTE verlaufen in 1–2% der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung

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).

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten 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).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Throm-

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10.000 Frauen in einem Jahr:

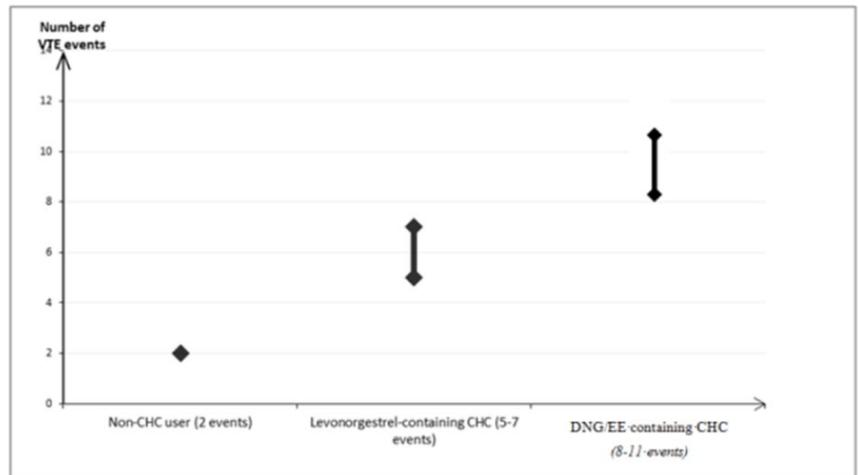


Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE

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 Operationen oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten nicht vorher 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 Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit.
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

bophlebitis 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 zu „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

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

- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende oder 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.

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filtabletten

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 Thromboembolien (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). Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filtabletten 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).

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;

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 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 erythematoses.

- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede bei der Anzahl an Sexualpartnern oder bei der Anwendung mechanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell KOK einnehmen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei aktuellen und früheren KOK-Anwenderinnen im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Diese Studien liefern keinen Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang. Das beobachtete erhöhte Risiko kann durch eine frühere Brustkrebs-Diagnose bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Effekte der KOK oder eine Kombination beider Faktoren bedingt sein. In der Tendenz ist der Brustkrebs bei Frauen, die schon einmal ein KOK eingenommen haben, bei der Diagnosestellung klinisch weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie KOK eingenommen haben.

Selten wurde bei KOK-Anwenderinnen über benigne Lebertumoren, noch seltener über maligne Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdi-

agnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei einer KOK-Anwenderin starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder entsprechender familiärer Vorbelastung könnte bei Einnahme von KOK ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko bestehen.

Während bei vielen KOK-Anwenderinnen ein leichter Blutdruckanstieg beschrieben wird, sind klinisch relevante Anstiege selten. Allerdings sollte aus Gründen der Vorsicht das KOK abgesetzt und die Hypertonie behandelt werden, wenn es unter der Einnahme von KOK zu einem anhaltenden klinisch relevanten Blutdruckanstieg kommt. Wo dies gemessen ist, kann die KOK-Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn sich der Blutdruck durch die antihypertensive Therapie normalisieren lässt. Sollten bei vorbestehendem Bluthochdruck während der Einnahme von KOK konstant erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg beobachtet werden und nicht adäquat auf die antihypertensive Therapie ansprechen, so muss das KOK abgesetzt werden.

Bei den nachfolgend genannten Krankheiten wurde berichtet, dass sie unter Einnahme von KOK oder während der Schwangerschaft auftraten oder sich verschlechterten, allerdings gibt es keine eindeutigen Belege für einen Zusammenhang mit der KOK-Einnahme: Gelbsucht und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea Sydenham, Herpes gestationis, otosklerosebedingter Hörverlust.

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

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen sollte die Einnahme von KOK ggf. unterbrochen werden, bis die Leberfunktionswerte wieder im Normbereich liegen. Die Einnahme von KOK muss unterbrochen werden, wenn ein cholestatischer Ikterus und/oder Cholestase-bedingter Pruritus, der bereits zuvor einmal während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von Sexualhormonen aufgetreten ist, erneut auftritt.

Auch wenn KOK einen gewissen Einfluss auf eine periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz haben können, gibt es keine Hinweise darauf, dass bei Diabetikerinnen, die niedrig-dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) einnehmen, die Therapie angepasst werden muss. Dennoch sollten Diabetikerinnen vor allem in der Anfangsphase der KOK-Einnahme sorgfältig beobachtet werden.

Während der Einnahme von KOK wurde über die Verschlechterung einer endogenen Depression sowie von 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.

In seltenen Fällen kann ein Chloasma auftreten, und zwar insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter KOK-Einnahme Sonneneinstrahlung und UV-Strahlung zu meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten 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 Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten 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 sollten den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von KOK kann beispielsweise beeinträchtigt sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (siehe Abschnitt 4.2) und wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zyklusstörungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung von unregelmäßigen Blutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Bei anhaltenden Zyklusstörungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigem Zyklus sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Diese können auch eine Kürettage beinhalten.

Bei manchen Frauen kommt es während des Placebo-Tabletten-Intervalls nicht zu einer Abbruchblutung. Wenn das KOK gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn jedoch das KOK nicht nach diesen Anweisungen vor der ersten ausgefallenen Abbruchblutung eingenommen worden ist oder wenn zwei Abbruchblutungen ausfallen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die KOK-Einnahme fortgesetzt wird.

Warnhinweis zu sonstigen Bestandteilen

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen von begleitend angewendeten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

– *Einfluss anderer Arzneimittel auf Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten.*

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder zum Verlust der kontrazeptiven Wirksamkeit führen.

Vorgehensweise

Bereits nach wenigen Behandlungstagen kann eine Enzyminduktion beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion tritt üblicherweise innerhalb weniger Wochen auf. Nach Beendigung der Therapie kann der

enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zu dem KOK eine Barriere- oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barriere- oder eine andere Verhütungsmethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach deren Absetzen verwendet werden. Wenn die medikamentöse Behandlung nach der letzten Tablette mit Wirkstoff in der KOK-Packung fortgesetzt wird, müssen die Placebo-Tabletten weg- und sofort die nächste KOK-Packung begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen, die längerfristig Leberenzym-induzierende Wirkstoffe einnehmen müssen, wird eine andere zuverlässige, nicht-hormonale Methode der Empfängnisverhütung empfohlen.

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

Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Griseofulvin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]-haltige pflanzliche Arzneimittel.

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

Viele Kombinationen aus HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder Gestagens erhöhen oder senken. Die sich daraus ergebenden Nettowirkungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

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

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren bleibt unklar.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder Gestagens oder beider Wirkstoffe erhöhen.

Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es bei gleichzeitiger Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums mit 0,035 mg Ethinylestradiol die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol auf das 1,4- bzw. 1,6-fache erhöht.

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten

Einfluss von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten auf andere Arzneimittel

KOK können die Metabolisierung bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Auf Grundlage der In-vitro-Daten ist eine Inhibition von CYP-Enzymen durch Dienogest bei Einnahme der therapeutischen Dosis allerdings unwahrscheinlich.

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, und zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung von deren Plasmakonzentrationen führt.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Andere Formen von Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, wie beispielsweise die

Untersuchungen der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie der Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, wie z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten ist während der Schwangerschaft nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Falls unter der Einnahme von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Ereignisse während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

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

Stillzeit

Die Laktation kann durch KOK beeinflusst werden, da diese zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen können. Geringe Mengen steroidaler Wirkstoffe von Kontrazeptiva und/oder ihrer Metaboliten können unter der Anwendung von KOK in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben. Daher soll Dienacne

2 mg / 0,03 mg Filmtabletten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wird erwartet, dass sich die Fertilität sofort nach Beendigung der Behandlung normalisiert.

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

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bitte beachten Sie die besonderen Warnhinweise zu schwerwiegenden Nebenwirkungen von KOK in Abschnitt 4.4.

Die folgende Tabelle enthält die Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen während einer Behandlung mit Dienogest/Ethinylestradiol in klinischen Studien (n = 4.942).

Bei den Häufigkeitsangaben zu möglichen Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Für die Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung wird jeweils die am besten geeignete MedDRA-Benennung (Version 12.0) aufgeführt. Synonyme und „Related Conditions“ sind nicht aufgeführt, sollten aber auch berücksichtigt werden.

Siehe Tabelle 3

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet und werden in Abschnitt 4.4. eingehender behandelt.

- Venöse Thromboembolien;
- Arterielle Thromboembolien;
- Zerebrovaskuläre Ereignisse;

Tabelle 3:

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Kolpitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidose oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektion, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Grippe, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Uterusleiomyom Brustlipom	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Exazerbation der Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitsteigerung	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung	Depression, psychische Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression	Stimmungs-veränderungen; verminderte Libido, erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Migräne, Schwindelgefühl	Ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Erkrankung, Dystonie	
Augenerkrankungen			Trockenes Auge, Augenreizung, Oszillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzerkrankungen			Kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie ¹	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	Venöse Thromboembolie (TVE), arterielle Thromboembolie (ATE), Lungenembolie, Thrombophlebitis, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzeanfälle, Varizen, Venenerkrankung, Venenschmerz	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerz ² , Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag ³ , Pruritus ⁴	Allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/ Neurodermatitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrosis, Chloasma, Pigmentierungsstörungen/Hyperpigmentation, Seborrhoe, Schuppen, Hirsutismus, Hautläsionen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Spinnennaevus	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Rückenschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerz ⁵	Irreguläre Entzugsblutung ⁶ , Zwischenblutung ⁷ , Brustvergrößerung ⁸ , Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarialzyste, Beckenschmerz	Zervixdysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen in der Adnexengegend, Mamma-Zysten, fibrozystische Erkrankung der Brustdrüse, Dyspareunia, Galaktorrhoe, menstruelle Erkrankungen	Brustsekretion

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit ⁹	Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenzaähnliche Erkrankungen, Entzündung, Fieber, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention
Untersuchungen		Gewichtsänderungen ¹⁰	Triglyzeride im Blut erhöht, Hypercholesterolemie	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust	

¹ Einschließlich Herzfrequenz erhöht² Einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, abdominale Beschwerden, Flatulenz³ Einschließlich makulöser Ausschlag⁴ Einschließlich generalisierter Pruritus⁵ Einschließlich Brustbeschwerden und Brust schmerzempfindlich⁶ Einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe⁷ Bestehend aus vaginaler Blutung und Metrorrhagie⁸ Einschließlich Schwellung der Brust/Schwellung⁹ Einschließlich Asthenie und Unwohlsein¹⁰ Gewichtszunahme, Gewichtsverminderung und Gewichtsschwankungen

- Hypertonie;
- Hypertriglyzeridämie;
- Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz;
- Lebertumoren (gutartig und bösartig);
- Leberfunktionsstörungen;
- Chloasma;
- Exogen zugeführte Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern;
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht geklärt ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; otosklerosebedingter Hörverlust, Morbus Crohn; Colitis ulcerosa; Zervixkarzinom.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist Zahl der zusätzlichen Erkrankungen im Vergleich zum Gesamtrisiko klein. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

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.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist sehr gering. Symptome können umfassen: Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte vaginale Blutungen. In den meisten Fällen ist keine spezifische Behandlung erforderlich. Falls nötig sollte eine supportive Therapie erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dienogest und Estrogen; Dienogest und Ethinylestradiol ATC-Code: G03FA15 und G03AA16

In klinischen Studien, die mit Dienogest/Ethinylestradiol durchgeführt wurden, wurde der folgende Pearl-Index ermittelt:

Nicht-adjustierter Pearl-Index: 0,454 (Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls: 0,701)
Adjustierter Pearl-Index: 0,182 (Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls: 0,358)

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filtabletten ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum und enthält Ethinylestradiol und das Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filtabletten beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderungen des Zervixschleims die wichtigsten sind.

Dienogest ist ein Nortestosteron-Derivat mit einer im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen 10- bis 30-mal geringeren *In-vitro*-Affinität für den Progesteronrezeptor. *In-vivo*-Daten von Tieren zeigten eine starke gestagene und antiandrogene Wirkung. Dienogest hat *in vivo* keine relevante andro-

gene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung.

Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/Tag angegeben.

Bei Anwendung von höher dosierten KOK (0,05 mg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko von Endometrium- und Ovarialkarzinomen. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Einnahme schnell und vollständig resorbiert. Innerhalb von 1,5 bis 4 Stunden werden maximale Serumkonzentrationen von ca. 67 pg/ml erreicht. Ethinylestradiol wird während der Resorption und während der ersten Leberpassage in beträchtlichem Ausmaß metabolisiert, woraus eine mittlere orale Bioverfügbarkeit von etwa 44 % resultiert.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Ethinylestradiol.

Verteilung

Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98 %), aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ca. 2,8–8,6 l/kg.

Ethinylestradiol tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert. Allerdings werden viele verschiedene hydroxylierte und methylierte Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate vorliegen. Die Clearance rate

wurde mit etwa 2,3–7 ml/min/kg angegeben.

Elimination

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel nehmen in 2 Phasen ab, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden gekennzeichnet sind. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden in einem Verhältnis von 4:6 über den Urin und die Galle ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten beträgt etwa 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

Das Steady-State wird in der zweiten Hälfte eines Behandlungszyklus erreicht. Dabei sind die Serumspiegel des Wirkstoffs etwa doppelt so hoch wie nach einer Einzeldosis.

Dienogest

Resorption

Dienogest wird nach oraler Einnahme schnell und fast vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme von Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten werden nach etwa 2,5 Stunden maximale Konzentrationen von 51 ng/ml erreicht. Bei kombinierter Einnahme mit Ethinylestradiol wurde eine absolute Bioverfügbarkeit von 96 % gezeigt. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Dienogest.

Verteilung

Dienogest wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder das kortikoidbindende Globulin (CBG). Ungefähr 10 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Serum liegen als freies Steroid vor und 90 % werden unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest beträgt zwischen 37 und 45 Liter.

Biotransformation

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und Konjugation über CYP3A4 metabolisiert, wobei in großem Umfang endokrinologisch inaktive Metaboliten gebildet werden. Diese Metaboliten werden schnell aus dem Plasma eliminiert, so dass unverändertes Dienogest im menschlichen Plasma die dominierende Fraktion ist. Die Gesamtklearance (Cl/F) beträgt nach einer Einzeldosis 3,6 l/h.

Elimination

Die Dienogest-Serumspiegel nehmen mit einer Halbwertszeit von etwa 9 Stunden ab. Nur vernachlässigbare Mengen an Dienogest werden renal in unveränderter Form ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg Körpergewicht beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Elimination 3:2. Etwa 86 % einer Dosis werden innerhalb von 6 Tagen eliminiert, wobei der Hauptteil, d. h. 42 %, in den ersten 24 Stunden und hauptsächlich über den Urin ausgeschieden wird.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch die SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei täglicher Einnahme steigen die Serumkonzentrationen des Wirkstoffs um das etwa 1,5-Fache und erreichen nach etwa 4 Behandlungstagen ihr Steady-State.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest zeigten die erwarteten östrogenen und gestagenen Wirkungen.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualhormone das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern (wirkstoffhaltige und Placebo-Tablette):
Povidon K30
Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug (wirkstoffhaltige Tablette):

Opadry II White 85F18422
Bestehend aus:
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Poly(vinylalkohol)
Talkum

Filmüberzug (Placebo-Tablette):

Opadry II Pink 85F34048
Bestehend aus:
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Eisen(III)oxid
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dienacne 2 mg / 0,03 mg Filmtabletten ist in PVC/Aluminium-Blisterverpackungen verpackt und als Kalenderpackung erhältlich.

Packungsgrößen sind:
28 Filmtabletten (Blisterverpackung mit 28 Tabletten)
84 Filmtabletten (in Blisterverpackungen mit je 28 Tabletten)
168 Filmtabletten (in Blisterverpackungen mit je 28 Tabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
14–16 Avenue Pasteur
L-2310 Luxembourg
LUXEMBURG
certificate@bailleul.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

90194.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14/12/2016–18/11/2020

10. STAND DER INFORMATION

21/10/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

