

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dilaya 75 Mikrogramm Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält ungefähr 52,25 mg Lactose und Sojaöl (max. 0,026 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Tablette ist weiß und rund.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Um eine kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, muss Dilaya wie angegeben eingenommen werden (siehe „Art der Anwendung von Dilaya“ und „Beginn der Anwendung von Dilaya“).

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

##### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da der Metabolismus von Steroidhormonen bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung beeinträchtigt sein könnte, ist die Anwendung von Dilaya bei betroffenen Frauen nicht indiziert, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dilaya bei Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten sind jeden Tag etwa zur gleichen Zeit einzunehmen, sodass die Zeitspanne zwischen der Einnahme von zwei Tabletten immer 24 Stunden beträgt. Die erste Tablette wird am 1. Tag der Regelblutung eingenommen. Danach wird täglich jeweils eine Tablette eingenommen, auch wenn

Blutungen auftreten. Wenn die Tabletten einer Blisterpackung aufgebraucht sind, wird unmittelbar am nächsten Tag mit der ersten Tablette einer neuen Blisterpackung begonnen.

### **Beginn der Anwendung**

#### Keine vorhergehende hormonelle Kontrazeption (im vergangenen Monat)

Die Tabletteneinnahme soll mit dem ersten Tag des natürlichen weiblichen Zyklus beginnen (Tag 1 ist der erste Tag der Regelblutung). Ein Einnahmebeginn an den Tagen 2 - 5 ist möglich, es wird aber empfohlen, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche Methode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

#### Nach Beendigung einer Schwangerschaft im ersten Trimester

Nach Beendigung einer Schwangerschaft im ersten Trimester wird empfohlen, mit der Einnahme sofort zu beginnen. Die Anwendung einer zusätzlichen Methode zur Schwangerschaftsverhütung ist dann nicht erforderlich.

#### Nach Entbindung oder Beendigung einer Schwangerschaft im zweiten Trimester

Der Frau sollte angeraten werden, mit der Einnahme an einem beliebigen Tag zwischen Tag 21 und Tag 28 nach der Entbindung oder der Beendigung einer Schwangerschaft im zweiten Trimester zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss ihr empfohlen werden, bis zum Ende der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Falls jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss eine Schwangerschaft vor dem tatsächlichen Einnahmebeginn von Dilaya ausgeschlossen oder die erste Regelblutung der Frau abgewartet werden.

Zusätzliche Informationen für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

#### Beginn der Anwendung von Dilaya beim Wechsel von anderen Kontrazeptionsmethoden

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

Die Frau sollte mit Dilaya vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette ihres bisherigen KOK oder am Tag der Entfernung ihres Vaginalringes oder transdermalen Pflasters beginnen. In diesen Fällen ist die Anwendung einer zusätzlichen Methode zur Schwangerschaftsverhütung nicht notwendig. Möglicherweise stehen nicht alle Methoden der Schwangerschaftsverhütung in allen Mitgliedstaaten der EU zur Verfügung.

Die Frau kann auch spätestens am Tag nach dem üblichen tabletten-, pflaster- oder ringfreien oder nach dem Placebo-Intervall ihres bisherigen kombinierten hormonellen Kontrazeptivums beginnen. In diesem Fall wird jedoch in den ersten 7 Tagen die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode empfohlen.

#### *Wechsel von einem rein Gestagen-haltigen Präparat (Minipille, Injektion, Implantat oder von einem Gestagen-freisetzenden intrauterinen System [IUS])*

Die Frau kann von der Minipille an jedem Tag, von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung und von einem injizierbaren Präparat am Tag, an dem die nächste Injektion fällig wäre, auf Dilaya wechseln.

### **Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme**

Die kontrazeptive Zuverlässigkeit kann vermindert sein, wenn mehr als 36 Stunden zwischen der Einnahme von zwei Tabletten vergangen sind. Wird die vergessene Einnahme nach weniger als 12 Stunden bemerkt, dann ist die vergessene Tablette sofort und die nächste Tablette zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen. Ist die Einnahme um mehr als 12 Stunden verspätet, sollte für die nächsten 7 Tage eine zusätzliche Methode der Schwangerschaftsverhütung angewendet werden. Wenn während der ersten Woche nach Beginn der erstmaligen Einnahme von Dilaya Tabletten vergessen wurden und in der Woche vor der vergessenen Einnahme Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft erwogen werden.

### **Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden**

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden kann die Resorption unvollständig sein, und es sollten zusätzliche kontrazeptive Methoden angewendet werden.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme kann die Resorption unvollständig sein. In diesem Fall ist wie bei vergessener Tabletteneinnahme vorzugehen.

### **Überwachung der Anwendung**

Vor der Verordnung ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben. Die Durchführung einer gründlichen gynäkologischen Untersuchung zum Ausschluss einer Schwangerschaft wird empfohlen. Zyklusstörungen wie Oligomenorrhö oder Amenorrhö sollen vor der ersten Verschreibung abgeklärt werden. Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen ist individuell verschieden, und die Möglichkeit der Beeinflussung latenter oder manifester Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) durch die Einnahme von Dilaya sollte entsprechend berücksichtigt werden.

Auch bei regelmäßiger Einnahme von Dilaya können Zwischenblutungen auftreten. Bei sehr häufig und sehr unregelmäßig auftretenden Blutungen sollte die Anwendung einer anderen Verhütungsmethode erwogen werden. Bei Fortbestehen der Symptome sollte eine organische Ursache ausgeschlossen werden.

Tritt unter der Behandlung eine Amenorrhö auf, so hängen die erforderlichen Maßnahmen davon ab, ob die Tabletten regelmäßig eingenommen wurden; entsprechend kann ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Wenn eine Schwangerschaft eintritt, ist Dilaya abzusetzen.

Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass Dilaya nicht vor HIV (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen.
- Vorausgegangene oder bestehende schwere Lebererkrankungen bis zur Normalisierung der Leberfunktionswerte.
- Bestehende oder vermutete Geschlechtshormon-abhängige bösartige Tumoren.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Bei Vorliegen einer der im Folgenden genannten Zustände/Risikofaktoren sollte eine individuelle Abwägung der Vorteile einer Gestagenbehandlung gegenüber den möglichen Risiken vorgenommen und mit der Frau besprochen werden, bevor sie sich für die Anwendung von Dilaya entscheidet. Bei einer Verschlechterung oder einem erstmaligen Auftreten eines dieser Zustände sollte die Frau sich an ihren Arzt wenden. Der Arzt hat dann darüber zu entscheiden, ob die Anwendung von Dilaya unterbrochen werden sollte.

Das Brustkrebsrisiko nimmt im Allgemeinen mit zunehmendem Alter zu. Während der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) ist das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose geringfügig erhöht. Das erhöhte Risiko verringert sich kontinuierlich innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der Einnahme von KOK und ist unabhängig von der Dauer der Einnahme, jedoch abhängig vom Alter der Frauen, die KOK einnehmen. Die erwartete Zahl der diagnostizierten Fälle pro 10.000 Frauen, die KOK einnehmen (bis zu 10 Jahre nach Beendigung der Einnahme), im Vergleich zu Frauen, die niemals die Pille angewendet haben, im gleichen Zeitraum, wurde für die entsprechenden Altersgruppen berechnet und ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Altersgruppe	Erwartete Zahl diagnostizierter Fälle	
	KOK angewendet	KOK niemals angewendet
16 - 19 Jahre	4,5	4
20 - 24 Jahre	17,5	16
25 - 29 Jahre	48,7	44
30 - 34 Jahre	110	100
35 - 39 Jahre	180	160
40 - 44 Jahre	260	230

Bei Frauen, die eine reine Gestagen-Pille wie Dilaya einnehmen, liegt das Risiko möglicherweise in einer ähnlichen Größenordnung wie bei KOK, wenn auch die Evidenz bei den reinen Gestagen-Pillen weniger schlüssig ist. Verglichen mit dem Risiko, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, ist das erhöhte Risiko, das mit der Einnahme von KOK verbunden ist, gering. Die Fälle von diagnostiziertem Brustkrebs bei Frauen, die KOK einnehmen, waren tendenziell weniger fortgeschritten als bei Frauen, die keine KOK eingenommen haben. Das erhöhte Risiko bei Frauen, die KOK einnehmen, kann Folge einer früheren Diagnosestellung, von biologischen Wirkungen der Pille oder einer Kombination von beidem sein.

Da eine biologische Wirkung der Gestagene auf Leberkrebs nicht ausgeschlossen werden kann, sollte bei Frauen mit Leberkrebs eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Bei Auftreten von akuten oder chronischen Störungen der Leberfunktion sollte die Frau zur Untersuchung und Beratung an einen Spezialisten überwiesen werden.

Epidemiologische Untersuchungen haben die Anwendung von KOK mit einem vermehrten Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE, tiefe venöse Thrombose und Lungenembolie) in Zusammenhang gebracht. Obwohl die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse für Desogestrel als Kontrazeptivum in Abwesenheit von Estrogen-Komponenten nicht bekannt ist, sollte die Einnahme von Dilaya bei Auftreten einer Thrombose beendet werden. Das Absetzen von Dilaya sollte ebenfalls im Falle einer Ruhigstellung aufgrund einer Operation oder einer Krankheit in Betracht gezogen werden. Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf die Möglichkeit eines Wiederauftretens aufmerksam gemacht werden.

Obwohl Gestagene die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Hinweise darauf, dass die Diabetes-Therapie unter der Einnahme von reinen Gestagen-Pillen geändert werden muss. Trotzdem sollten Patientinnen mit Diabetes in den ersten Monaten der Anwendung sorgfältig kontrolliert werden.

Wenn sich während der Anwendung von Dilaya ein anhaltender Bluthochdruck entwickelt oder ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks durch Antihypertensiva nicht ausreichend zu behandeln ist, sollte ein Absetzen von Dilaya erwogen werden.

Die Behandlung mit Dilaya führt zu einem erniedrigten Estradiolserumspiegel, welcher jenem der frühen Follikelphase entspricht. Es ist bisher unbekannt, ob diese Abnahme eine klinisch relevante Wirkung auf die Knochenmineraldichte hat.

Bei herkömmlichen Gestagen-Pillen ist der Schutz vor ektopischen Schwangerschaften schlechter als bei KOK, was mit dem häufigen Auftreten von Ovulationen während der Einnahme von reinen Gestagen-Pillen in Zusammenhang gebracht wurde. Obwohl Dilaya durchgängig die Ovulation verhindert, sollte bei Amenorrhö oder Unterleibsschmerzen differentialdiagnostisch eine ektopische Schwangerschaft erwogen werden.

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

Folgende Zustände wurden sowohl während der Schwangerschaft als auch während der Einnahme von Sexualhormonen beobachtet, ein Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagenen konnte jedoch bislang nicht festgestellt werden: Gelbsucht und/oder Pruritus aufgrund einer Cholestase; Bildung von Gallensteinen; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust; (angeborenes) Angioödem.

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

Die Wirksamkeit von Dilaya kann beeinträchtigt sein bei vergessener Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Etonogestrel, dem aktiven Metaboliten von Desogestrel, erniedrigen (Abschnitt 4.5).

#### Lactose

Frauen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dilaya nicht einnehmen.

#### **Labortests**

Daten von KOK zeigten, dass kontrazeptive Steroide die Ergebnisse bestimmter Labortests wie biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Serumspiegel von (Träger-)Proteinen (z. B. corticosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoproteinfraktionen), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und der Fibrinolyse beeinflussen können. Die Werte bleiben jedoch im Regelfall im Normbereich. In welchem Ausmaß dies auch auf reine Gestagen-Pillen zutrifft, ist nicht bekannt.

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

#### **Wechselwirkungen**

Hinweis: Die Fachinformationen der Begleitmedikationen müssen berücksichtigt werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

#### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dilaya*

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder zum Versagen der Kontrazeption führen kann.

#### *Management*

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen auftreten. Die maximale Enzyminduktion wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Arzneimitteltherapie kann die Enzyminduktion für ca. 4 Wochen anhalten.

#### *Kurzzeitbehandlung*

Frauen, die mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, dass die Wirksamkeit von Dilaya vermindert sein kann. Zusätzlich zu Dilaya sollte eine mechanische Verhütungsmethode angewendet werden. Die mechanische Verhütungsmethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen medikamentösen Therapie und bis zu 28 Tage nach Absetzen des leberenzyminduzierenden Arzneimittels angewendet werden.

### *Langzeitbehandlung*

Bei einer Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln sollte die Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode erwogen werden, die nicht durch enzyminduzierende Arzneimittel beeinflusst wird.

### *Substanzen, die die Clearance kontrazeptiver Hormone erhöhen (verminderte kontrazeptive Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.:*

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Efavirenz und möglicherweise auch Felbamate, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate, Rifabutin und Präparate, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

### *Substanzen mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance kontrazeptiver Hormone*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit hormonellen Kontrazeptiva können viele Kombinationen von HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir) und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin) und/oder Arzneimittelkombinationen gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) (z. B. Boceprevir, Telaprevir) die Plasmakonzentrationen von Gestagenen erhöhen oder erniedrigen. In einigen Fällen kann der Nettoeffekt dieser Veränderungen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten HIV-/HCV-Arzneimittel berücksichtigt werden, um mögliche Wechselwirkungen und alle damit verbundenen Empfehlungen zu ermitteln. Im Zweifelsfall sollten Frauen eine zusätzliche mechanische Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren behandelt werden.

### *Substanzen, die die Clearance kontrazeptiver Hormone erniedrigen (Enzymhemmer)*

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) oder mäßig starken (z. B. Fluconazol, Diltiazem, Erythromycin) CYP3A4-Hemmern kann die Serumkonzentrationen von Gestagenen, einschließlich Etonogestrel, dem aktiven Metaboliten von Desogestrel, erhöhen.

### *Wirkung von Dilaya auf andere Arzneimittel*

Hormonelle Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneistoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Wirkstoffe ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

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

### Schwangerschaft

Dilaya ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Tritt während der Anwendung von Dilaya eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat abzusetzen.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass sehr hohe Dosen gestagener Substanzen eine Vermännlichung von weiblichen Feten hervorrufen können.

Aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergab sich weder ein erhöhtes Missbildungsrisiko für Kinder, deren Mütter KOK vor der Schwangerschaft einnahmen, noch, wenn eine unabsichtliche Einnahme während der Frühschwangerschaft stattfand. Pharmakovigilanz-Daten der verschiedenen Desogestrel-haltigen KOK zeigen ebenfalls kein erhöhtes Risiko.

### Stillzeit

Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien scheint Dilaya keinen Einfluss auf die Produktion oder die Qualität (Protein-, Laktose- oder Fettkonzentrationen) der Muttermilch zu haben. Allerdings wurde nach der Markteinführung in seltenen Fällen über eine verminderte Muttermilchproduktion während der Anwendung von Dilaya berichtet. Geringe Mengen von Etonogestrel gehen in die Muttermilch über. Aufgrund dessen können 0,01 Mikrogramm bis 0,05 Mikrogramm Etonogestrel pro kg Körpergewicht pro Tag vom Kind aufgenommen werden (auf

der Grundlage einer geschätzten Muttermilchaufnahme von 150 ml/kg/Tag). Wie andere Pillen, die nur Gestagen enthalten, kann Dilaya während der Stillzeit angewendet werden.

Es liegen begrenzte Langzeitdaten von Kindern vor, deren Mütter 4 bis 8 Wochen nach der Geburt mit der Anwendung von Dilaya begonnen haben. Sie wurden über 7 Monate gestillt und bis zu einem Alter von 1,5 Jahren (n = 32) oder 2,5 Jahren (n = 14) nachuntersucht. Die Auswertung von Wachstum, physischer und psychomotorischer Entwicklung zeigte keine Unterschiede im Vergleich zu gestillten Kindern, deren Mütter ein Kupfer-IUS benutzten. Basierend auf den verfügbaren Daten kann Dilaya in der Stillzeit angewendet werden. Die Entwicklung und das Wachstum eines gestillten Kindes, dessen Mutter Dilaya einnimmt, sollte sorgfältig beobachtet werden.

#### Fertilität

Dilaya ist zur Schwangerschaftsverhütung indiziert. Informationen bezüglich der Rückkehr der Fertilität (Ovulation) finden Sie in Abschnitt 5.1.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die in klinischen Prüfungen am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungsstörungen. Insgesamt traten bei bis zu 50 % der Dilaya Anwenderinnen unregelmäßige Blutungen auf. Da Dilaya im Gegensatz zu anderen reinen Gestagen-Pillen die Ovulation nahezu 100%ig hemmt, sind Zwischenblutungen häufiger als bei anderen reinen Gestagen-Pillen. Bei 20 bis 30 % der Frauen können häufiger Blutungen auftreten, bei weiteren 20 % kommt es dagegen seltener zu Blutungen oder zu keinen Blutungen. Vaginale Blutungen können auch von längerer Dauer sein. Nach einigen Behandlungsmonaten besteht tendenziell ein Rückgang der Blutungshäufigkeit. Information, Beratung und ein Blutungstagebuch können die Akzeptanz der Frauen gegenüber dem Blutungsmuster verbessern.

Die in klinischen Studien mit Dilaya am häufigsten (> 2,5 %) berichteten anderen Nebenwirkungen waren Akne, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Übelkeit und Gewichtszunahme. Die Nebenwirkungen sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Sämtliche Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet; häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vaginale Infektion		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem und Anaphylaxie
Psychiatrische Erkrankungen	veränderte Stimmungslage, depressive Verstimmung,			

	verminderte Libido			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen		Schwierigkeiten beim Tragen von Kontaktlinsen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne	Haarausfall	Hautausschlag, Urtikaria, Erythema nodosum	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, unregelmäßige Blutungen, Amenorrhö	Dysmenorrhö, Ovarialzysten		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		
Untersuchungen	Gewichtszunahme			

Während der Anwendung von Dilaya kann eine Sekretion aus den Mamillen auftreten. Ektopische Schwangerschaften wurden selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich können ein (sich verschlimmerndes) Angioödem und/oder eine Verschlimmerung eines hereditären Angioödems auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Frauen, die (kombinierte) orale Kontrazeptiva anwenden, wurde eine Anzahl von (schwerwiegenden) Nebenwirkungen berichtet. Diese Nebenwirkungen schließen venöse Thromboembolien, arterielle Thromboembolien, hormonabhängige Tumoren (z. B. Lebertumoren, Brustkrebs) und Chloasma ein, von denen einige detaillierter in Abschnitt 4.4 besprochen werden.

#### *Wechselwirkungen*

Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und hormonellen Kontrazeptiva können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der Kontrazeption führen (siehe Abschnitt 4.5).

Sojaöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende schädigende Wirkungen einer Überdosis. Auftretende Symptome könnten sein: Übelkeit, Erbrechen und leichte vaginale Blutungen bei jungen Frauen. Es gibt keine Antidote; die weitere Behandlung sollte symptomatisch sein.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene, ATC-Code: G03AC09.

#### Wirkmechanismus

Dilaya ist eine reine Gestagen-Pille mit dem Gestagen Desogestrel. Wie andere reine Gestagen-Pillen kann Dilaya bei Frauen angewendet werden, die keine Estrogene einnehmen wollen oder dürfen. Im Gegensatz zu herkömmlichen reinen Gestagen-Pillen wird die kontrazeptive Wirkung von Dilaya in erster Linie durch die Hemmung der Ovulation erreicht. Eine Erhöhung der Viskosität des Zervikalschleims gehört zu den weiteren Wirkungen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Studie über 2 Zyklen, wobei als Definition einer Ovulation ein Progesteronspiegel von mehr als 16 nmol/l an 5 aufeinanderfolgenden Tagen diente, lag die Ovulationsrate in der ITT-Gruppe (Anwender- und Methodikfehler) bei 1 % (1/103) mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 0,02 %– 5,29 %. Die Ovulationshemmung wird vom ersten Zyklus der Einnahme an erreicht. In dieser Studie setzte die Ovulation im Durchschnitt nach 17 Tagen (Bereich 7 – 30 Tage) wieder ein, wenn Dilaya nach 2 Zyklen (56 aufeinanderfolgende Tage) abgesetzt wurde.

In einer vergleichenden Studie zur Wirksamkeit (die eine maximale Zeit von 3 Stunden für vergessene Pillen erlaubte) betrug der Gesamt-ITT-Pearl-Index für Dilaya 0,4 (95-%-Konfidenzintervall 0,09 – 1,20), im Vergleich zu 1,6 (95-%-Konfidenzintervall 0,42 – 3,96) für 30 Mikrogramm Levonorgestrel.

Der Pearl-Index von Dilaya ist mit dem in der Vergangenheit für KOK in der üblichen Pillen-Population gezeigten vergleichbar.

Die Behandlung mit Dilaya führt zu einem erniedrigten Estradiolspiegel, welcher jenem der frühen Follikelphase entspricht. Klinisch relevante Einflüsse auf den Kohlenhydratstoffwechsel, den Lipidstoffwechsel und die Hämostase wurden nicht beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Einnahme von Dilaya wird Desogestrel (DSG) sehr rasch resorbiert und in Etonogestrel (ENG) umgewandelt. Unter Steady-State-Bedingungen werden die maximalen Serumspiegel nach 1,8 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von ENG beträgt ungefähr 70 %.

#### Verteilung

ENG ist zu 95,5 bis 99 % an Serumproteine gebunden, vor allem an Albumin, weniger an SHBG.

#### Biotransformation

DSG wird über Hydroxylierung und Dehydrogenierung in den aktiven Metaboliten ENG umgewandelt. ENG wird primär über das Cytochrom-P450-3A-(CYP3A-)Isoenzym metabolisiert und anschließend mit Sulfat und Glucuronid konjugiert.

#### Elimination

ENG wird mit einer Halbwertszeit von ungefähr 30 Stunden eliminiert, wobei zwischen einmaliger und wiederholter Einnahme kein Unterschied besteht. Ein Steady-State wird nach 4 bis 5 Tagen erreicht. Die Clearance von ENG nach intravenöser Gabe beträgt ungefähr 10 l pro Stunde. Die Ausscheidung von ENG und seiner Metaboliten, entweder als freie Steroide oder als Konjugate,

geschieht über den Urin und die Faeces (Verhältnis 1,5 : 1). Bei stillenden Frauen wird ENG über die Muttermilch mit einem Milch/Serum-Verhältnis von 0,37 bis 0,55 ausgeschieden. Auf der Grundlage dieser Daten und einer geschätzten Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag können 0,01 bis 0,05 Mikrogramm ENG vom Kind aufgenommen werden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkung einer Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Desogestrel durchgeführt.

#### *Auswirkung einer Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Desogestrel durchgeführt. Jedoch könnten Steroidhormone bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion möglicherweise unzureichend metabolisiert werden.

#### *Ethnische Gruppen*

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik in ethnischen Gruppen durchgeführt.

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

Die in toxikologischen Studien aufgetretenen Wirkungen entsprechen den durch die hormonellen Eigenschaften von Desogestrel zu erklärenden Wirkungen.

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

Der Wirkstoff Etonogestrel bedeutet ein Umweltrisiko für Fische.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon K30

RRR- $\alpha$ -Tocopherol

Sojaöl

Hochdisperses Siliciumdioxid

Siliciumdioxid-Hydrat

Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug

Hypromellose 2910

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

PVC/PVDC//Aluminium-Blister.

Dilaya ist in Kalenderpackungen in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

28 (1 x 28) Filmtabletten

84 (3 x 28) Filmtabletten

168 (6 x 28) Filmtabletten

28 (1 x 28) Filmtabletten als unverkäufliches Muster

Die Blisterstreifen befinden sich in einer Faltschachtel, zusammen mit der Packungsbeilage und einem Etui zur Aufbewahrung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Der Wirkstoff Etonogestrel bedeutet ein Umweltrisiko für Fische. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

NextGen Pharma s.r.o

Kaprova 42/14

110 00 Prag 1, Staré Mesto

Tschechische Republik

Tel.: +49 17644472802

E-Mail: info@ng-pharma.cz

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

7004423.00.00

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

12. April 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

10.2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig