

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diamilla®
75 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 54,35 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von 5,4 - 5,8 mm ohne Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Um eine kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, muss Diamilla wie angegeben eingenommen werden (siehe „Wie Diamilla einzunehmen ist“ und „Therapiebeginn mit Diamilla“).

Besondere 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 Diamilla bei betroffenen Frauen nicht indiziert, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Wie Diamilla einzunehmen ist

Die Tabletten sind jeden Tag etwa zur gleichen Zeit einzunehmen, so dass die Zeitspanne zwischen der Einnahme zweier Tabletten immer 24 Stunden beträgt. Die erste Tablette sollte am 1. Tag der Monatsblutung eingenommen werden. Danach muss täglich

jeweils eine Tablette eingenommen werden, auch wenn Blutungen auftreten. Wenn die Tabletten eines Blisters aufgebraucht sind, wird unmittelbar am nächsten Tag mit einem neuen Blister begonnen.

Therapiebeginn mit Diamilla

Keine vorhergehende hormonelle Kontrazeption (im vergangenen Monat)

Die Tabletteneinnahme soll mit dem 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d.h. am 1. Tag ihrer Monatsblutung) begonnen werden. Ein Einnahmebeginn an den Tagen 2 - 5 ist möglich, es wird aber während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode empfohlen.

Nach Abort im ersten Trimester

Nach Abort im ersten Trimester wird empfohlen mit der Tabletteneinnahme sofort zu beginnen. In diesem Fall sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen nicht notwendig.

Nach Entbindung oder Abort 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 aktuellen Einnahmebeginn von Diamilla ausgeschlossen oder die erste Regelblutung der Frau abgewartet werden.

Zusätzliche Informationen für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Therapiebeginn mit Diamilla beim Wechsel von anderen Kontrazeptionsmethoden

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

Die Frau sollte mit Diamilla vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten aktiven (wirkstoffhaltigen) Tablette ihres bisherigen KOK beginnen bzw. am Tag der Entfernung ihres Vaginalrings oder transdermalen Pflasters. In diesen Fällen ist ein zusätzlicher Konzeptionsschutz nicht notwendig. Möglicherweise stehen nicht alle Methoden der Schwangerschaftsverhütung in allen Mitgliedsstaaten der EU zur Verfügung.

Die Frau kann auch spätestens am Tag nach der üblichen tabletten-, pflaster- oder ringfreien Pause oder der letzten Placebotablette des vorhergehenden KOK mit Diamilla beginnen. Während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme wird allerdings die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode empfohlen.

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

Die Frau kann von der Minipille an jedem beliebigen 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 Diamilla wechseln.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Der Konzeptionsschutz kann vermindert sein, wenn mehr als 36 Stunden zwischen der Einnahme zweier 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 mehr als 12 Stunden verspätet, sollte während der folgenden 7 Tage eine zusätzliche Kontrazeptionsmethode angewendet werden.

Wenn während der ersten Woche nach Beginn der Einnahme von Diamilla Tabletten vergessen wurden und in der Woche vor der vergessenen Einnahme Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist zu bedenken, dass es zu einer Schwangerschaft gekommen sein kann.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden ist die Resorption möglicherweise unvollständig und es sollte zusätzlich verhütet werden.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme kann die Resorption unvollständig sein. In diesem Fall gelten die gleichen Hinweise wie im Abschnitt 4.2 für vergessene Tabletten beschrieben.

Kontrolluntersuchungen

Vor Verschreibung sollte eine umfassende Anamnese vorgenommen werden und eine sorgfältige gynäkologische Untersuchung zum Ausschluss einer Schwangerschaft wird empfohlen. Zyklusstörungen wie Oligomenorrhö und Amenorrhö sollten vor der ersten Verschreibung abgeklärt werden.

Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen ist individuell verschieden. Dabei sollte die mögliche Beeinflussung latenter oder manifester Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) durch die Einnahme von Diamilla berücksichtigt und die Kontrolluntersuchungen entsprechend zeitlich abgestimmt werden.

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

Diamilla®

75 Mikrogramm Filmtabletten

PUREN

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

Wenn eine Schwangerschaft eintritt, ist die Behandlung abzubrechen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Diamilla keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bietet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung bis zur Normalisierung der Leberfunktionswerte.
- Bekannte oder vermutete sexualsteroid-sensitive maligne Tumoren.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Vorliegen einer der unten angeführten Erkrankungen/Risikofaktoren sollte der Nutzen einer Gestagenbehandlung gegen die möglichen Risiken bei jeder Frau individuell beurteilt und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich zur Anwendung von Diamilla entschließt. Kommt es zu einer Verschlechterung oder zu erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen, sollte sich die Frau an ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann über ein Absetzen von Diamilla entscheiden.

Brustkrebs

Das Risiko für Brustkrebs steigt normalerweise mit zunehmendem Alter. Während der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) erhöht sich das Risiko einer Brustkrebsdiagnose geringfügig. 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 Anwenderin. Die erwartete Zahl diagnostizierter Fälle pro 10.000 Frauen, die KOK einnehmen (bis zu 10 Jahre nach Beendigung der Ein-

nahme), im Vergleich zu Frauen, die im gleichen Zeitraum niemals die Pille angewendet haben, wurde für die entsprechenden Altersgruppen berechnet und ist in Tabelle 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 1.

Bei Frauen, die eine reine Gestagen-Pille wie Diamilla einnehmen, liegt das Risiko in einer ähnlichen Größenordnung wie bei KOK-Anwenderinnen. Bei reinen Gestagen-Pillen ist jedoch die Evidenz weniger deutlich.

Verglichen mit dem Risiko, im Laufe eines Lebens an Brustkrebs zu erkranken, ist das durch die Anwendung von KOK erhöhte Risiko 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, Folge von biologischen Wirkungen der Pille oder einer Kombination von beidem sein.

Lebererkrankungen

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

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen sollte die Frau zur Untersuchung und Beratung an einen Spezialisten überwiesen werden.

Thrombose

Epidemiologische Untersuchungen haben die Anwendung von KOK mit einem vermehrten Auftreten venöser Thromboembolien (VTE, tiefe venöse Thrombose und Lungenembolie) in Zusammenhang gebracht. Obwohl die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für Desogestrel als Kontrazeptivum ohne Estrogen-Komponente nicht bekannt ist, sollte die Einnahme von Diamilla beim Auftreten einer Thrombose beendet werden. Das Absetzen von Diamilla sollte ebenfalls im Falle einer Langzeit-Immobilisierung 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.

Diabetikerinnen

Obwohl Gestagene die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Hinweise darauf, dass die Diabetes-Therapie unter der Einnahme von reinen Gestagen-Pillen geändert werden muss. Jedoch sollten Diabetikerinnen in den ersten Monaten der Einnahme diesbezüglich sorgfältig überwacht werden.

Patientinnen mit hohem Blutdruck

Wenn sich unter Einnahme von Diamilla eine chronische Hypertonie entwickelt oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine antihypertensive Therapie anspricht, sollte das Absetzen von Diamilla erwogen werden.

Andere Erkrankungen

Die Behandlung mit Diamilla 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.

Der Schutz vor ektopischer Schwangerschaft ist mit herkömmlichen reinen Gestagen-Pillen nicht so hoch wie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva. Dies wurde mit häufig auftretenden Ovulationen während der Einnahme reiner Gestagen-Pillen in Verbindung gebracht. Obwohl Diamilla die Ovulation durchgängig hemmt, sollte die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in die Differentialdiagnose beim Auftreten von Amenorrhoe oder Abdominalschmerzen mit einbezogen werden.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei erhöhter Chloasma-Neigung sollte direkte Sonnenlichtexposition und ultraviolette Strahlung während der Anwendung von Diamilla vermieden werden.

Über folgende Erkrankungen wurde sowohl während Schwangerschaft als auch während Verwendung von Sexualsteroiden berichtet, wobei ein Zusammenhang mit einer Gestagenanwendung nicht erwiesen ist:

- Ikterus und/oder Pruritus in Verbindung mit Cholestase;
- Bildung von Gallensteinen;
- Porphyrie;
- systemischer Lupus erythematosus;
- hämolytisch-urämisches Syndrom;
- Sydenham'sche Chorea;
- Herpes gestationis;
- Otosklerose-bedingter Gehörverlust;
- (erbliches) 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

Tabelle 1

Altersgruppe	Erwartete Fälle KOK Anwenderinnen	Erwartete Fälle KOK Nicht-Anwenderinnen
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

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 Diamilla 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).

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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. Kortikosteroidbindendes 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.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Diamilla

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 Diamilla vermindert sein kann. Zusätzlich zu Diamilla 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, Topiramat, 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-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir) und nichtnukleosidischen 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 Proteaseinhibitoren oder nichtnukleosidischen 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 Diamilla auf andere Arzneimittel

Hormonelle Kontrazeptiva können mit dem Metabolismus anderer Arz-

neistoffe interferieren. Aus diesem Grund können Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Wirkstoffe entweder steigen (z. B. Ciclosporin) oder sinken (z. B. Lamotrigin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Diamilla ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Tritt während der Einnahme von Diamilla 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 desogestrelhaltigen KOK zeigen ebenfalls kein erhöhtes Risiko.

Stillzeit

Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien scheint Diamilla keinen Einfluss auf die Produktion oder die Qualität (Protein-, Laktose-, oder Fettkonzentration) der Muttermilch zu haben. Allerdings wurde nach der Markteinführung in seltenen Fällen über eine verminderte Muttermilchproduktion während der Anwendung von Diamilla berichtet. Geringe Mengen von Etonogestrel werden jedoch in die Muttermilch ausgeschieden. Als Folge davon können 0,01 - 0,05 µg Etonogestrel pro kg Körpergewicht pro Tag vom Kind aufgenommen werden (basierend auf einer geschätzten Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag). Wie andere Pillen, die nur Gestagen enthalten, kann Diamilla während der Stillzeit angewendet werden.

Es stehen begrenzt Langzeitdaten von Kindern zur Verfügung, deren Mütter 4 bis 8 Wochen post partum mit der Einnahme von Desogestrel begonnen haben. Die Kinder wurden 7 Monate gestillt und bis zum Alter von 1,5 Jahren (n = 32) bzw. 2,5 Jahren (n = 14) nachuntersucht. Die Auswertungen zeigten keine Unterschiede bei Wachstum, physischer sowie psychomotorischer Entwicklung im Vergleich zu gestillten Kindern, deren Mütter eine Kupferspirale verwendeten. Aufgrund der verfügbaren Daten kann Diamilla in der Stillzeit angewendet werden. Dennoch sollten Entwicklung und Wachstum eines gestillten Kindes, dessen Mutter Diamilla einnimmt, sorgfältig beobachtet werden.

Fertilität

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

Diamilla®

75 Mikrogramm Filmtabletten

PUREN

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die bei klinischen Prüfungen am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen sind Blutungsstörungen. Blutungsunregelmäßigkeiten wurden bei bis zu 50 % der Frauen, die Desogestrel anwendeten, beobachtet. Da Desogestrel, im Gegensatz zu anderen reinen Gestagen-Pillen, die Ovulation nahezu zu 100 % hemmt, treten Blutungsunregelmäßigkeiten häufiger auf, als mit anderen reinen Gestagen-Pillen. Bei 20 - 30 % der Frauen können häufiger Blutungen auftreten, bei anderen 20 % treten Blutungen dagegen seltener auf oder bleiben völlig aus. Vaginale Blutungen können auch von längerer Dauer sein. Nach mehrmonatiger Anwendung besteht tendenziell ein Rückgang der Blutungshäufigkeit. Information, Beratung und ein Blutungstagebuch können die Akzeptanz der Frauen gegenüber dem Blutungsmuster verbessern.

Die am häufigsten während der klinischen Studien beschriebenen anderen Nebenwirkungen mit Desogestrel (> 2,5 %) waren Akne, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Übelkeit und Gewichtszunahme. Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Sämtliche Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet.

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 2.

Während der Anwendung von Desogestrel kann eine Mamillensekretion auftreten. In seltenen Fällen wurde über ektopische Schwangerschaften berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich kann eine Verschlimmerung eines hereditären Angioödems auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Über eine Reihe (schwerwiegender) Nebenwirkungen bei Frauen, die (kombinierte) orale Kontrazeptiva anwenden, wurde berichtet. Diese Nebenwirkungen schließen venöse Thromboembolien, arterielle Thromboembolien, hormonabhängige Tumore (z. B. Lebertumore, Brustkrebs) und Chloasma ein, von denen einige detaillierter in Abschnitt 4.4 besprochen werden.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung

ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende schädigende Wirkungen einer Überdosis. Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen und - bei jungen Mädchen - leichte vaginalen Blutungen. Ein Antidot ist nicht bekannt, eine weitere Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung

ATC-Code: G03AC09

Wirkmechanismus

Diamilla ist eine nur Gestagen enthaltende Pille, die das Gestagen Desogestrel enthält. Wie andere nur Gestagen enthaltende Pillen kann Diamilla bei Frauen angewendet werden, die keine Östrogene anwenden dürfen oder möchten. Im Gegensatz zu herkömmlichen reinen Gestagen-Pillen wird die kontrazeptive Wirkung

Tabelle 2

Systemorganklasse (MedDRA)*	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vaginale Infektionen		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem und Anaphylaxie
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, depressive Stimmung, verminderte Libido			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen		Schwierigkeiten beim Tragen von Kontaktlinsen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie	Exanthem, Urtikaria, Erythema nodosum	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, unregelmäßige Blutungen, Amenorrhö	Dysmenorrhö, ovarielle Zysten		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		
Untersuchungen	Gewichtszunahme			

* MedDRA-Version 9.0

von Diamilla 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%igen 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 Desogestrel 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 Desogestrel 0,4 (95 % Konfidenzintervall 0,09 – 1,20), im Vergleich zu 1,6 (95 % Konfidenzintervall 0,42 – 3,96) für 30 µg Levonorgestrel.

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

Die Behandlung mit Diamilla 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 stehen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen unter 18 Jahren zur Verfügung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

ENG wird zu 95,5 – 99 % an Serumproteine gebunden, vorwiegend an Albumin und, in geringerem Maße, auch an SHBG.

Biotransformation

DSG wird über Hydroxylierung und Dehydrogenierung in den aktiven Metaboliten ENG umgewandelt. ENG wird primär über das Cytochrom-P450-3A-Isoenzym (CYP3A) 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 – 5 Tagen erreicht. Die Plasma-clearance von ENG nach intravenöser Gabe beträgt ca. 10 Liter pro Stunde. Die Ausscheidung von ENG und seinen Metaboliten, in Form freier Steroide oder als Konjugate, erfolgt über Urin und Faeces (Verhältnis 1,5:1).

Bei stillenden Frauen wird ENG in einem Milch/Serum-Verhältnis von 0,37 – 0,55 in die Muttermilch ausgeschieden. Auf der Grundlage dieser Daten und einer geschätzten Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag, könnte der Säugling 0,01 – 0,05 µg ENG pro Tag aufnehmen.

Besondere 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 stellt ein Umweltisiko für Fische dar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
 Maisstärke
 Povidon K27 – 32
 Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 All-rac-alpha-Tocopherol
 Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Hypromellose
 Macrogol 400
 Talkum
 Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ohne Folienbeutel: 24 Monate
 Im Folienbeutel verpackt: 36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen in Folienbeuteln verpackt:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Blisterpackungen ohne Folienbeutel:
 Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/TE/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 28 Filmtabletten.

Kalenderpackungen mit 1x28, 3x28 und 6x28 Filmtabletten.

Die Blisterpackungen können in Folienbeuteln verpackt sein.

Die Packungen enthalten außerdem ein Pillenetui.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
 Vault 14, Level 2,
 Valletta Waterfront,
 Floriana FRN 1914
 Malta

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
 Willy-Brandt-Allee 2
 81829 München
 Telefon: 089/558909 – 0
 Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

79461.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 16. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

08.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig