

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lilia® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette Lilia® enthält 61,5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Es muss jeden Tag zur selben Zeit eine Filmtablette (vorzugsweise am Abend) an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, in der keine Filmtabletten eingenommen werden; innerhalb dieses Zeitraums sollte eine menstruationsähnliche Entzugsblutung zwei bis vier Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette eintreten. Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Packung Lilia® fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch andauert.

Die Filmtabletten sollten aus der Packung gedrückt werden, wobei jeweils die mit dem entsprechenden Wochentag gekennzeichnete Filmtablette eingenommen und zerkratzt, gegebenenfalls zusammen mit etwas Flüssigkeit, geschluckt werden sollte. Die Filmtabletten werden täglich in Pfeilrichtung entnommen.

#### Einnahmebeginn der Filmtabletten

**Keine vorherige Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums (während des letzten Menstruationszyklus)**

Die erste Filmtablette sollte am ersten Tag des natürlichen Monatszyklus der Frau d. h. am ersten Blutungstag, der nächsten Monatsblutung (Menstruation) eingenommen werden. Wenn die erste Filmtablette am

ersten Zyklustag eingenommen wird, beginnt der Empfängnischutz mit dem ersten Einnahmetag und besteht auch während der 7-tägigen Pause.

Die erste Filmtablette kann auch am 2. bis 5. Tag des Menstruationszyklus eingenommen werden, unabhängig davon, ob die Blutung aufgehört hat oder nicht. In diesem Fall müssen während der ersten 7 Einnahmetage zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Wenn die Menstruation mehr als 5 Tage vorher eingesetzt hat, sollte die Frau angewiesen werden, ihre nächste Menstruation abzuwarten, bevor sie mit der Einnahme von Lilia® beginnt.

#### Bei Umstellung von einem anderen hormonalen Kontrazeptivum auf Lilia®

Umstellung von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption  
Nach der üblichen Einnahmepause oder der letzten wirkstofffreien Tablette aus der Packung mit dem vorherigen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption sollte unmittelbar am darauf folgenden Tag mit der Einnahme von Lilia® begonnen werden.

#### Umstellung von einem Gestagenmonopräparat („POP“)<sup>1</sup>

Die erste Lilia® Filmtablette sollte am Tag nach Absetzen des Gestagenmonopräparats eingenommen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

#### Umstellung von einer kontrazeptiven Hormoninjektion oder einem Implantat

Mit der Einnahme von Lilia® kann am Tag der Entfernung des Implantats oder dem Tag der ursprünglich geplanten Injektion begonnen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

#### Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon

Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon kann mit der Einnahme von Lilia® sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

#### Nach der Entbindung oder einer Fehlgeburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Nach der Entbindung können Frauen, die nicht stillen, 21 bis 28 Tage post partum mit der Einnahme beginnen, wobei in diesem Fall keine zusätzlichen mechanischen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich sind.

Wenn die Einnahme mehr als 28 Tage nach der Entbindung beginnt, sind während der ersten 7 Tage zusätzliche mechanische empfängnisverhütende Maßnahmen erforderlich.

Falls die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss eine Schwangerschaft vor dem Einnahmebeginn ausgeschlossen werden oder die Frau muss bis zum Beginn ihrer

nächsten Menstruationsblutung mit der Einnahme warten.

#### Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Lilia® sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

#### Nach Absetzen von Lilia®

Nachdem Lilia® abgesetzt worden ist, kann der laufende Zyklus um ungefähr eine Woche verlängert sein.

#### Unregelmäßige Tabletteneinnahme

Wenn eine Filmtablette vergessen wurde, die Einnahme jedoch **innerhalb von 12 Stunden** nachgeholt wurde, sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Die Tabletteneinnahme sollte normal fortgesetzt werden.

Wenn der Zeitraum, in dem die Einnahme einer Filmtablette vergessen wurde, **12 Stunden überschreitet**, kann die kontrazeptive Wirkung des Produkts beeinträchtigt sein. Das Vorgehen bei unregelmäßiger Tabletteneinnahme kann sich an folgenden beiden Grundregeln orientieren:

1. Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Die Tabletten müssen mindestens 7 Tage ohne Unterbrechung eingenommen werden, um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Systems zu erreichen.

Die letzte vergessene Filmtablette sollte umgehend eingenommen werden, selbst wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten auf einmal eingenommen werden müssen. Die weiteren Filmtabletten sollten nach dem normalen Schema eingenommen werden. Zusätzlich sind weitere mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, z. B. Kondome, für die nächsten 7 Tage anzuwenden. Wenn Tabletten in der 1. Zykluswoche ausgelassen wurden und es in den sieben Tagen vor der versäumten Tabletteneinnahme (einschließlich der Einnahmepause) zum Geschlechtsverkehr gekommen ist, kann eine Schwangerschaft nicht mehr ausgeschlossen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am Zeitraum nach der regulären Einnahmepause geschieht, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

Wenn die laufende Packung weniger als sieben Tabletten enthält, muss mit der nächsten Packung Lilia® begonnen werden, sobald die laufende Packung verbraucht ist, d. h., es soll zwischen den Packungen keine Pause bestehen. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen der zweiten Packung kommen, es können aber gehäuft Durchbruch – bzw. Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten. Falls nach Einnahme der zweiten Packung die Entzugsblutung ausbleibt, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

#### Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall

Wenn es zu Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme oder zu schwerem Durchfall kommt, ist die Resorption möglicherweise unvollständig und eine zuverlässige Empfängnisverhütung nicht mehr gewährleistet. In diesem Fall ist gemäß den Anleitungen unter „Unregel-

<sup>1</sup> Progestogen-only-pill

mäßige Tabletteneinnahme“ (siehe oben) zu verfahren. Lilia® sollte weiter eingenommen werden.

#### Zeitliches Verschieben einer Entzugsblutung

Um eine Regelblutung hinauszuzögern, sollte die Frau ohne Einnahmepause mit der Anwendung des nächsten Blisterstreifens Lilia® fortfahren. Die zeitliche Verschiebung kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Packung erfolgen. In dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen tabletteneinnahmefreien Zeit wird dann die regelmäßige Einnahme vom Lilia® fortgesetzt. Soll die Regelblutung auf einen anderen Wochentag verschoben werden als dies nach dem aktuellen Schema der Fall ist, kann die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer diese Pause ist, desto höher ist das Risiko, dass die Entzugsblutung ausbleibt und es während der Einnahme aus der nächsten Packung zu Durchbruch- und Schmierblutungen kommt (genau wie beim zeitlichen Verschieben einer Regelblutung).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Die Einnahme von Lilia® muss unverzüglich beendet werden, wenn einer dieser Umstände während der Einnahme auftritt:

- entgleister Diabetes mellitus
- schwer einzustellender Hypertonus oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte über 140/90 mm Hg)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere 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, Lupus-Antikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte

- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Estrogen-therapie
- Dubin-Johnson Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallensekretion
- Vorangegangene oder bestehende Lebertumoren
- Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8)
- Erstes oder erneutes Auftreten von Porphyrrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrrie)
- Bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren
- Schwere Fettstoffwechselstörungen
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyceridämie assoziiert ist
- Erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- Akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen
- Motorische Störungen (insbesondere Paresen)
- Zunahme epileptischer Anfälle
- Schwere Depressionen
- Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften
- Ungeklärte Amenorrhoe
- Endometriumhyperplasie
- Ungeklärte Genitalblutungen
- Überempfindlichkeit gegen Chlormadinonacetat, Ethinylestradiol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Lilia ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ein schwerwiegender Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose können eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

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

##### Warnhinweise

Rauchen erhöht das Risiko für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen des kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK). Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu und ist besonders ausgeprägt bei Frauen über 35 Jahren. Frauen über 35 Jahren, die rauchen, sollen andere Verhütungsmethoden anwenden.

Die Einnahme von KHK ist mit einem erhöhten Risiko für verschiedene schwerwiegen-

de Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall oder Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes deutlich erhöht.

Die Eignung von Lilia® 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 Lilia® beendet werden sollte.

##### *Thromboembolien und andere Gefäß-erkrankungen*

Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen auf eine Verbindung zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen wie Herzinfarkt, Apoplex, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie hin. Diese Ereignisse sind selten. 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.

##### 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. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Lilia® im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. 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 Lilia®, 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 hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Ungefähr 6<sup>2</sup> von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit Chlormadinon-haltigen KHK im Vergleich zum Risiko mit Levonorgestrel-haltigen KHK aussieht.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

#### 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).

Lilia® 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 Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

#### Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- stechender Brustschmerz

**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von >4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung 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 Lilia® nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

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

#### Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

#### Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle auf Seite 4). Lilia® 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 un-

günstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis 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:

- plötzliche 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 Sternum
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge

Anwenderinnen von KHK müssen unbedingt darauf hingewiesen werden, bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufzusuchen.

<sup>2</sup> Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines 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.

chen. Bei Verdacht auf Thrombose oder bestätigter Thrombose muss Lilia® abgesetzt werden.

#### Tumoren

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit humanem Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es besteht allerdings Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung von mechanischen Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch „Medizinische Untersuchung“).

Einer Metaanalyse aus 54 epidemiologischen Studien zufolge besteht während der Anwendung von KHK ein geringfügig erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24). Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KHK geht dieses erhöhte Risiko allmählich auf das altersentsprechende Hintergrundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen im Alter von unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die Zahl der zusätzlichen Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen und früheren KHK-Anwenderinnen im Verhältnis zum Brustkrebsrisiko insgesamt gering.

In seltenen Fällen wurden unter der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva gutartige und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumoren gemeldet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Bei Auftreten starker, nicht spontan reversibler Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen muss daher ein Lebertumor in Betracht gezogen werden und Lilia® abgesetzt werden.

#### Andere Erkrankungen

Ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks zeigte sich bei vielen Frauen unter der Ein-

nahme hormonaler Kontrazeptiva, allerdings ist ein klinisch signifikanter Anstieg selten. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und einem klinisch manifesten Hypertonus wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte Lilia® nicht mehr eingenommen und der Hypertonus behandelt werden. Die Einnahme von Lilia® kann fortgesetzt werden, sobald sich unter der antihypertensiven Therapie normotensive Blutdruckwerte zeigen.

Bei Frauen mit Schwangerschaftsherpes in der Vorgeschichte kann es zu erneutem Auftreten unter KHK kommen.

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie in der eigenen oder Familienanamnese ist bei der Anwendung von KHK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht. Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des Kombinationspräparates zur hormonalen Kontrazeption erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von Kombinationspräparaten zur hormonalen Kontrazeption erforderlich.

KHK können die periphere Insulin-Resistenz oder die Glucose-Toleranz beeinflussen. Daher sollten Diabetikerinnen während der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva sorgfältig überwacht werden.

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.

Gelegentlich kann es zu einem Chloasma kommen, insbesondere wenn in der Vorgeschiede Chloasma gravidarum bekannt ist. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollten sich daher unter der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

#### Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Omnitaspvir/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 Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Patientinnen mit seltenen, erblichen Störungen wie Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Medikament nicht einnehmen.

#### Vorsichtsmaßnahmen

Bestimmte Krankheiten/Zustände können durch die Einnahme von Estrogen oder Estrogen/Gestagenkombinationen negativ beeinflusst werden. Hier ist eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich:

- Epilepsie
- Multiple Sklerose
- Tetanie
- Migräne (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Asthma
- Herz- oder Niereninsuffizienz
- Chorea minor
- Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Fettstoffwechselstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Autoimmunerkrankungen (einschließlich des systemischen Lupus erythematoses)
- Adipositas
- Hoher Blutdruck (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Endometriose
- Varikosis
- Venenentzündungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Blutgerinnungsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Mastopathie
- Gebärmuttermyome
- Herpes gestationis
- Depressionen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.8)

#### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Lilia® 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.

Dies sollte während der Einnahme von Lilia® jährlich wiederholt werden. Eine regelmäßige medizinische Untersuchung ist auch deshalb erforderlich, weil Kontraindikationen (z. B. transiente ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z. B. Familienanamnese venöser oder arterieller Thrombosen) erstmalig unter der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums auftreten können. Die medizinische Untersuchung soll die Messung des Blutdrucks, die Untersuchung der Brust, des Abdomens, der inneren und äußeren Geschlechtsorgane inklusive eines Zervixabstrichs und geeignete Laboruntersuchungen enthalten.

Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Lilia® im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist. Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

#### Verminderung der Wirksamkeit

Die vergessene Einnahme einer Filmtablette (siehe „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“), Erbrechen oder Darmbeschwerden einschließlich Durchfall, die gleichzeitige langfristige Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) oder in sehr seltenen Fällen Stoffwechselstörungen können die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung beeinflussen.

#### Beeinflussung der Zyklusstabilität

##### Durchbruchblutungen und Schmierblutungen

Alle hormonalen Kontrazeptiva können irreguläre vaginale Blutungen (Durchbruchblutung/Schmierblutung) insbesondere in den ersten Einnahmezyklen hervorrufen. Aus diesem Grund ist eine medizinische Beurteilung unregelmäßiger Zyklen erst nach einer Anpassungsperiode von ca. drei Zyklen sinnvoll. Wenn die Durchbruchblutungen anhalten oder es nach zuvor regelmäßigen Zyklen unter Lilia® zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung, zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann Lilia® weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“, „Maßnahmen bei Erbrechen“ und Abschnitt 4.5).

#### Ausbleiben der Entzugsblutung

Nach der 21-tägigen Einnahme kommt es normalerweise zu einer Entzugsblutung. Gelegentlich und insbesondere in den ersten Monaten der Tabletteneinnahme kann die Entzugsblutung ausbleiben, aber dies muss kein Hinweis auf eine verminderte empfängnisverhütende Wirkung sein. Wenn die Blutung nach einem Einnahmezyklus ausbleibt, in dem keine Filmtablette vergessen worden ist, der tablettensfreie Zeitraum von 7 Tagen nicht verlängert worden ist, keine anderen Arzneimittel gleichzeitig eingenommen worden sind und es nicht zum Erbrechen oder Durchfall gekommen ist, ist eine Empfängnis unwahrscheinlich und die Einnahme von Lilia® kann fortgesetzt werden. Wenn Lilia® vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinanderfolgenden Zyklen nicht eintritt, muss vor der weiteren Anwendung einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten bei Anwendung von Lilia® nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Gebrauchsinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

##### Einfluss anderer Arzneimittel auf Filmtabletten mit 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

##### Handhabung

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

##### Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch bis 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort ohne Einnahmepause mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

#### Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit enzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

In der Literatur wurden die folgenden Wechselwirkungen berichtet:

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

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Barbitaolon, Phenytoin, Primidon, Modafinil, Rifampicin und die Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamal, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramal und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

##### **Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK**

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern stehen, eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erhöhen:

- Wirkstoffe, die die Sulfatierung von Ethinylestradiol in der Darmwand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %)
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol), Indinavir oder Troleandomycin

##### **Einfluss von Lilia® auf andere Arzneimittel**

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen oder abnehmen.

- Über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentration von Wirkstoffen wie Diazepam (und anderen Benzodiazepinen, die hydroxyliert werden), Ciclosporin, Theophyllin und Prednisolon;
- Über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen von z. B. Lamotrigin, Clofibrat, Paracetamol, Morphin und Lorazepam.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika (blutzuckersenkende Mittel) kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Angaben können auch für vor Kurzem eingenommene/angewandte Arzneimittel gelten.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Lilia® hin überprüft werden.

#### Pharmakodynamische Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen <{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels}> Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Lilia wieder begonnen werden.

#### Labortests

**Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z. B. corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und der Fibrinolyse. Veränderungen blei-**

**ben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.**

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Lilia® ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit Lilia® eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen. Bisher haben sich aus den umfangreichen epidemiologischen Studien klinisch keine Hinweise auf teratogene und fetotoxische Wirkungen ergeben, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Progestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in Lilia® vorliegen, wesentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden. Obwohl tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.3), haben klinische Daten von über 330 exponierten Schwangeren für Chlormadinonacetat keine Hinweise auf eine embryotoxische Wirkung ergeben.

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 Estrogene beeinflusst werden, da diese die Menge und die Zusammensetzung der Muttermilch verändern können. Kleine Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihrer Metabolite können in die Milch ausgeschieden werden und könnten das Kind beeinträchtigen. Daher sollte Lilia® während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### 4.7 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht bekannt, dass kombinierte hormonale Kontrazeptiva sich negativ auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen auswirken können.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen (>20 %) wurden in den klinischen Studien nach der Einnahme von 0,030 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat (den arzneilich wirksamen Inhaltsstoffen von Lilia®) Durchbruch- und Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Missempefindungen in der Brust angegeben.

Unregelmäßige Blutungen gehen im Allgemeinen mit zunehmender Einnahmedauer von Lilia® zurück.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von 0,030 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat (den arzneilich wirksamen Inhaltsstoffen von Lilia®) in einer klinischen Studie mit 1629 Frauen berichtet.

Siehe Tabelle

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Weiterhin wurden unter der Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, einschließlich 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat, folgende Nebenwirkungen berichtet:

- Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungen-

Häufigkeit der Nebenwirkungen/ Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vaginale Candidose	Vulvovaginitis	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			Fibroadenom der Brustdrüse		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel (einschließlich allergischer Hautreaktionen)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Veränderungen der Blutfette einschließlich Hypertriglyzeridämie	Appetitsteigerung	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Nervosität	Libido vermindert		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung)			
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Konjunktivitis, Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörsturz, Tinnitus	

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Häufigkeit der Nebenwirkungen/ Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Gefäßerkrankungen</b>				Bluthochdruck, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Varikosis, venöse Thrombose, venöse Thromboembolien (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE) <sup>3</sup>	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit	Erbrechen	Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Akne	Pigmentierungsstörung, Chloasma, Haarausfall, trockene Haut, Hyperhidrosis	Urtikaria, Ekzem, Erythem, Juckreiz, Verschlechterung einer Psoriasis, Hirsutismus	Erythema nodosum
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Schweregefühl	Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Fluor vaginalis, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe	Unterbauchschmerzen	Galactorrhoe	Brustvergrößerung, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Müdigkeit, Ödeme, Gewicht erhöht			
<b>Untersuchungen</b>		Blutdruck erhöht			

embolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

- Ein erhöhtes Risiko für Gallenwegserkrankungen wird bei Langzeiteinnahme von KHK in einigen Studien berichtet.
- In seltenen Fällen wurden gutartige – und noch seltener bösartige – Lebertumoren unter der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva beobachtet; in vereinzelten Fällen haben diese zu lebensbedrohlichen Blutungen in der Bauchhöhle geführt (siehe Abschnitt 4.4).
- Verschlechterung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.4).
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Hinsichtlich weiterer schwerwiegender Nebenwirkungen wie Zervix- oder Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4.

#### Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzym-induzierender Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (siehe Abschnitt 4.5).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 liegen keine Informationen über schwerwiegende toxische Wirkungen bei einer Überdosierung vor. Es können die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und insbesondere bei jungen Mädchen eine leichte vaginale Blutung. Antidote gibt es nicht; die Behandlung erfolgt symptomatisch. In seltenen Fällen kann eine Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushalts sowie der Leberfunktion erforderlich sein.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Progesterone und Östrogene, feste Kombinationen.  
ATC Code: G03AA15

##### Wirkmechanismus

Unter der kontinuierlichen Einnahme von Lilia® über 21 Tage kommt es zu einer Hemmung der hypophysären FSH- und LH-Sekretion und damit zu einer Hemmung der Ovulation. Das Endometrium proliferiert und wird sekretorisch transformiert. Der Zervixschleim wird in seiner Konsistenz verändert. Dies bewirkt eine Verhinderung der Spermienmigration durch den Zervixkanal und eine Motilitätsänderung der Spermien.

Die niedrigste tägliche Dosis Chlormadinonacetat zur vollen Ovulationshemmung be-

trägt 1,7 mg. Die volle Transformationsdosis beträgt 25 mg pro Zyklus.

Chlormadinonacetat ist ein antiandrogenes Gestagen. Seine Wirkung basiert auf seiner Fähigkeit, Androgene von ihrem Rezeptor zu verdrängen.

##### Klinische Wirksamkeit

In klinischen Studien, bei denen die Einnahme von 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat bis zu 2 Jahren bei 1655 Frauen getestet wurde und mehr als 22.000 Menstruationszyklen untersucht wurden, kam es zu 12 Schwangerschaften. Bei 7 Frauen lagen im Empfängniszeitraum entweder Einnahmefehler, Begleiterkrankungen, die Übelkeit oder Erbrechen verursachen, oder die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln vor, die dafür bekannt sind, dass sie die empfängnisverhütende Wirkung hormonaler Kontrazeptiva vermindern.

Siehe Tabelle unten

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

###### Chlormadinonacetat (CMA)

###### Resorption

Nach der oralen Einnahme wird CMA rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit von CMA ist hoch, da es keinem First-Pass-Metabolismus unterliegt. Die Konzentrationen im Plasma erreichen ihren Spitzenwert nach 1 bis 2 Stunden.

###### Verteilung

Die Bindung von CMA an menschliche Plasmaproteine, hauptsächlich Albumine,

Pearl-Index	Anzahl der Schwangerschaften	Pearl-Index	95 %-Konfidenzintervall
typische Anwendung	12	0.698	[0.389; 1.183]
fehlerfreie Anwendung	5	0.291	[0.115; 0.650]

beträgt mehr als 95 %. CMA hat keine Bindungsaffinität zu SHBG oder CBG. CMA wird hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert.

#### Biotransformation

Verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse und Konjugation zu Glukuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -Hydroxy-CMA, deren biologische Halbwertszeiten sich nicht wesentlich von nicht metabolisiertem CMA unterscheiden. Die 3-Hydroxy-Metaboliten weisen eine ähnliche antiandrogene Aktivität wie CMA selbst auf. Im Harn treten die Metaboliten hauptsächlich als Konjugate auf. Nach enzymatischer Spaltung ist der Hauptmetabolit 2 $\alpha$ -Hydroxy-CMA neben 3-Hydroxy-Metaboliten und Dihydroxy-Metaboliten.

#### Elimination

CMA wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ungefähr 34 Stunden (nach Einzeldosis) und ungefähr 36 bis 39 Stunden (nach Mehrfachdosen) ausgeschieden. Nach der oralen Einnahme werden CMA und seine Metaboliten sowohl über die Nieren als auch über die Fäzes in ungefähr gleichen Mengen ausgeschieden.

#### Ethinylestradiol (EE)

##### Resorption

EE wird nach oraler Einnahme schnell und fast vollständig resorbiert; die durchschnittlichen Spitzenplasmawerte werden nach 1,5 Stunden erreicht. Aufgrund der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Metabolismus in der Leber beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nur ungefähr 40 % und unterliegt beträchtlichen interindividuellen Schwankungen (20 bis 65 %).

##### Verteilung

Die in der Literatur angegebenen EE-Konzentrationen im Plasma variieren deutlich. EE ist zu ca. 98 % an Plasmaproteine, fast ausschließlich an Albumin, gebunden.

#### Biotransformation

Wie natürliche Estrogene wird EE über (durch Cytochrom P-450 katalysierte) Hydroxylierung am aromatischen Ring biotransformiert. Der Hauptmetabolit ist 2-Hydroxy-EE, der zu weiteren Metaboliten und Konjugaten verstoffwechselt wird. EE unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber. Im Harn werden hauptsächlich Glukuronide und in der Galle und im Plasma hauptsächlich Sulfate vorgefunden.

#### Elimination

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von EE beträgt ungefähr 12 bis 14 Stunden. EE wird über die Nieren und die Fäzes im Verhältnis 2 : 3 ausgeschieden. Das biliär ausgeschiedene EE-Sulfat unterliegt nach Hydrolyse durch die Darmbakterien dem enterohepatischen Kreislauf.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnis-

se mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol, ein häufig in hormonalen Kontrazeptiva verwendetes synthetisches Estrogen, bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und eine Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte sind als speziesspezifisch zu bewerten.

Chlormadinonacetat zeigte in Kaninchen, Ratte und Maus embryoletale Effekte. Zudem wurde Teratogenität bei embryotoxischen Dosen in Kaninchen und bereits bei der niedrigsten getesteten Dosis (1 mg/kg/Tag) in Mäusen beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung am Menschen ist unklar.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Povidon K30  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O  
Chinolingelb, Aluminiumsalz

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

##### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis und nicht über 30 °C lagern.

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium Packung mit 1  $\times$  21 Filmtabletten [N 1](#)  
PVC-Aluminium Packung mit 3  $\times$  21 Filmtabletten [N 2](#)  
PVC-Aluminium Packung mit 6  $\times$  21 Filmtabletten [N 3](#)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

##### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlin  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

78366.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
02. November 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
20. Juli 2016

#### 10. STAND DER INFORMATION

12/2018

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin