▼ 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.

Ladonna 0,03 mg/2 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil: 1 Filmtablette enthält 66,37 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Runde, rosarot-farbene Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung der Filmtabletten

Es muss jeden Tag zur selben Zeit 1 Filmtablette (vorzugsweise am Abend) an 21 aufeinander folgenden Tagen eingenommen werden, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, in der keine Filmtabletten eingenommen werden; innerhalb dieses Zeitraums sollte eine menstruationsähnliche Entzugsblutung 2 – 4 Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette eintreten. Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Packung Ladonna 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 unzerkaut, 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 1. Filmtablette sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus, d.h. am 1. Tag der nächsten Monatsblutung (Menstruation) eingenommen werden. Wenn die 1. Filmtablette am 1. Zyklustag eingenommen wird, beginnt der Empfängnisschutz mit dem 1. Einnahmetag und besteht auch während der 7-tägigen Pause.

Die 1. Filmtablette kann auch am 2 – 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 Ladonna beginnt.

Bei Umstellung von einem anderen hormonalen Kontrazeptivum auf Ladonna

Umstellung von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum

Es soll mit der Einnahme von Ladonna am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall, das auf die Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen kombinierten hormonalen Kontrazeptivums begonnen werden.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat („POP“)

Die 1. Ladonna 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 Ladonna 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 kann mit der Einnahme von Ladonna sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach der Entbindung oder einem Abort im 2. Trimenon

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

Wenn die Einnahme mehr als 28 Tage nach der Entbindung beginnt, sind während der ersten 7 Tage zu-

sätzliche 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)

Ladonna sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Nach Absetzen von Ladonna

Nachdem Ladonna abgesetzt worden ist, kann der 1. 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, ist die kontrazeptive Sicherheit des Produkts vermindert. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten folgende zwei Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Die letzte vergessene Filmtablette sollte umgehend eingenommen werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Filmtabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. 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 in Woche 1 des Einnahmezyklus Filmtabletten vergessen wurden und in den vergangenen 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme (einschließlich des einnahmefreien Intervalls) Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Filmtabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.
Wenn in der aktuellen Packung weniger als 7 Filmtabletten enthalten sind, muss mit der nächsten Packung Ladonna 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 2. Packung kommen, es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten. Falls nach Einnahme der 2. 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 „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“ (siehe oben) zu verfahren. Ladonna sollte weiter eingenommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung Ladonna begonnen werden. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis die 2. Packung aufgebraucht ist. Während der Einnahme aus der 2. Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Ladonna wie üblich fortgesetzt werden.
Zum Verschieben der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und während der Einnahme aus der folgenden Packung einsetzender Durchbruch- bzw. Schmierblutungen (wie beim Verschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

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

– Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antokoagulantien) 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 einer venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
– Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

- arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
- zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - schwere Hypertonie
  - schwere Dyslipoproteinämie
- Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Estrogentherapie
- Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallesekretion
- vorangegangene oder bestehende Lebertumoren
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominelle Blutungen (siehe Abschnitt 4.8)
- erstes oder erneutes Auftreten von Porphyrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrie)
- bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z.B. Brust- oder Gebärmuttertumoren
- 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 Amenorrhö

- Endometriumhyperplasie
- ungeklärte Genitalblutungen
- Überempfindlichkeit gegen Chlormadinonacetat, Ethinylestradiol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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 Jahre. Frauen über 35 Jahre, die rauchen, sollen andere Verhütungsmethoden anwenden.

Die Einnahme von KHK ist mit einem erhöhten Risiko für verschiedene schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall oder Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko sind bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes deutlich erhöht.

Die Eignung von Ladonna 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 Ladonna beendet werden sollte.

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 Ladonna 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 Ladonna, 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 einzelnen Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).
Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.
Ungefähr 6[1] 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.
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.

1 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.

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).
Ladonna ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	***Anmerkung***
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	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 Ladonna nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z.B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.
Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-

wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden(Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

– unilaterale Schwellung des Beins
– Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird
– Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

Einige dieser Symptome (z.B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z.B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Ladonna ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	***Anmerkung***
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu neh-

men und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.
Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:
– plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Köperseite
– plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
– plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
– plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
– plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
– Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall
Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.
Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
– Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums
– in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden
– Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl
– Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
– extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
– schnelle oder unregelmäßige Herzschläge
Weitere Erkrankungen, die die Blutzirkulation beeinflussen sind Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.
Bei Abwägung des Risiko-Nutzen-Profils sollte beachtet werden, dass eine adäquate Behandlung der aufgeführten Erkrankungen zu einer Reduktion des Thrombose-Risikos führen kann.
Anwenderinnen von KHK müssen unbedingt darauf hingewiesen werden, bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufzusuchen. Bei Verdacht auf Thrombose oder bestätigter Thrombose muss Ladonna abgesetzt werden.
Eine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen unter der Anwendung von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption (die ein Prodromalzeichen für ein zerebrovaskuläres Ereignis sein können) kann Grund zum sofortigen Absetzen des Arzneimittels sein.
Tumoren
Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung von oralen 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“).
Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien zeigt, dass es unter Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer geringfügigen Erhöhung des Brustkrebsrisikos kommt (RR = 1,24). Das erhöhte Risiko ist vorübergehend und geht allmählich innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der Einnahme zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KHK oder solchen, die früher KHK angewendet haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken.
In seltenen Fällen wurden unter der Einnahme oraler 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 Ladonna abgesetzt werden.
Andere Erkrankungen
Ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks zeigte sich bei vielen Frauen unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva, allerdings ist ein klinisch signifikanter Anstieg selten. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und einem klinisch manifesten Hypertonus wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte Ladonna nicht mehr eingenommen und der Hypertonus behandelt werden. Die Einnahme von Ladonna 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 Hypertriglyceridämie in der Vorgeschichte oder einer diesbezüglich positiven 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 oralen 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 oralen Kontrazeption erforderlich.
KHK können die periphere Insulin-Resistenz oder die Glucose-Toleranz beeinflussen. Daher sollten Diabe-

tikerinnen während der Einnahme oraler Kontrazeptiva sorgfältig überwacht werden.
Gelegentlich kann es zu einem Chloasma kommen, insbesondere wenn in der Vorgeschichte Chloasma gravidarum bekannt ist. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollten sich daher unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.
Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollten Ladonna 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 erythematodes)
- 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 Ladonna muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Ladonna 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 Abschnitt 4.2 unter „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 oralen 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. 3 Zyklen sinnvoll. Wenn die Durchbruchblutungen anhalten oder es nach zuvor regelmäßigen Zyklen unter Ladonna zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung, zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann Ladonna weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitt 4.2 unter „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“, „Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall“ 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 tablettenfreie 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 Ladonna kann fortgesetzt werden. Wenn Ladonna vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinander folgenden Zyklen nicht eintritt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol, der Estrogenkomponente von Ladonna, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentration von Ethinylestradiol erhöhen oder erniedrigen. Ist eine Langzeittherapie mit diesen Wirkstoffen erforderlich, sollte vorzugsweise auf nichthormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden. Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Ladonna beeinträchtigen; erhöhte Ethinylestradiolspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen erniedrigen:

- alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen (z.B. Metoclopramid) oder die Resorption beeinträchtigen (z.B. Aktivkohle)
- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Carbamazepin, Phenytoin und Topiramat), Griseofulvin, Barbexaclon, Primidon, Modafinil, einige Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir) und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.4)
- bestimmte Antibiotika (z.B. Ampicillin, Tetracyclin) bei einigen Frauen, möglicherweise durch Herabsetzung der enterohepatischen Zirkulation von Estrogenen

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Arzneimitteln/Wirkstoffen und Ladonna sollten während der Behandlung und die ersten 7 Tage danach zusätzlich mechanische Kontrazeptionsmethoden angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen, sind bis 28 Tage nach Beendigung dieser Behandlung zusätzliche mechanische Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Überschreitet der Zeitraum, während dessen die Begleitmedikation angewendet werden muss, das Ende der aktuellen Packung, dann sollte die nächste Packung des KHK ohne Einhalten der üblichen Einnahmepause begonnen werden.

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 mikosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z.B. Fluconazol), Indinavir oder Troleandomycin

Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Substanzen beeinflussen

- 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, z.B. von Clofibrat, Paracetamol, Morphin und Lorazepam.

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

Die Angaben können auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten.

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

Labortests

Unter Anwendung von KHK können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z.B. SHBG, Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Art und Dosis der an-

gewendeten Hormone.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ladonna ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit Ladonna eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen.

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).

In umfangreichen epidemiologischen Studien haben sich klinisch keine Hinweise auf teratogene und fetotoxische Wirkungen ergeben, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Gestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in Ladonna vorliegen, versehentlich 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.

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 Metaboliten können in die Milch ausgeschieden werden und könnten das Kind beeinträchtigen. Daher sollte Ladonna während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a) Als häufigste Nebenwirkungen (> 20%) wurden in den klinischen Studien mit Ladonna Zwischen- und Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Brustschmerzen angegeben.

Unregelmäßige Blutungen gehen normalerweise im Laufe der Anwendung von Ladonna zurück.

b) Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von Ladonna in einer klinischen Studie mit 1.629 Frauen berichtet. Ihre Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Häufigkeit/ 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)***
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich allergischer Hautreaktionen		
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung, Nervosität			
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	
Gefäßerkrankungen				Bluthochdruck, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Varikosis, venöse Thrombose* (VTE/ATE)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall		

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Akne	Pigmentierungs störung, Chloasma, Haarausfall, trockene Haut	Urtikaria, Ekzem, Erythem, Juckreiz, Verschlechte-rung einer Psoriasis, Hirsutismus	Erythema nodosum
Skelett muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerk rankungen		Schwere in den Beinen	Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden		
Erkrankungen der Geschlechts organe und der Brustdrüse	Fluorvaginalis, Dysmenorrhö, Amennorrhö	Unterbauchsch merzen	Galaktorrhö, Fibroadenom der Brust, genitale Candida- Infektion	Brustvergröße r ung, Vulvovaginitis, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom	
Allgemeine Er-krankung en und Beschwerde n am Verabreichu ngsort		Reizbarkeit, Müdigkeit, Ödem, Gewichtszunahme	Abnahme der Libido, Schweißneigung	Appetitzunahme	
Untersuchu ngen		Blutdruckanstieg	Veränderungen der Blutfette einschließlich Hypertriglyceridämie		

*siehe Abschnitt

c) Weiterhin wurden unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva einschließlich Ladonna folgende Nebenwirkungen berichtet:

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.
- 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).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

4.9 Überdosierung

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: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC Code: G03AA15
Unter der kontinuierlichen Einnahme von Ladonna 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 beträgt 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 Ladonna bis zu 2 Jahren bei 1.655 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 verursachten, oder die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln vor, die dafür bekannt sind, dass sie die empfängnisverhütende Wirkung hormonaler Kontrazeptiva vermindern.

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]

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 – 2 Stunden.

Verteilung

Die Bindung von CMA an menschliche Plasmaproteine, hauptsächlich Albumine, beträgt mehr als 95%. CMA hat keine Bindungsaffinität zu SHBG oder CBG. CMA wird hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert.

Metabolismus

Verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse und Konjugation zu Glukuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3α- und 3β-Hydroxy-CMA, deren biologische Halbwertzeiten 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 2α-Hydroxy-CMA neben 3-Hydroxy-Metaboliten und Dihydroxy-Metaboliten.

Elimination

CMA wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertzeit von ungefähr 34 Stunden (nach Einzeldosis) und ungefähr 36-39 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 – 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.

Metabolismus

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 Plasmahalbwertzeit von EE beträgt ungefähr 12 – 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 Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol, ein häufig in oralen Kontrazeptiva verwendetes synthetisches Estrogen, bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte sind als Spezies-spezifisch 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 Potential 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

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat,
Magnesiumstearat (pflanzlich),
Maisstärke,
vorverkleisterte Stärke (Mais)

Tablettenhülle

hydriertes Baumwollsamenöl,
Hydroxypropylcellulose, Hypromellose,
Talkum,
Titandioxid,
Rotes Eisenoxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/CHC/PVDC-Folie-Aluminiumblister mit 21 Filmtabletten
Kalender-Packungen mit 1x21, 3x21, 4x21 und 6x21 Filmtabletten
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 entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–28928

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. Jänner 2010.

10. Stand der Information

März 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.