

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ladonna sanol® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

70,75 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, beiderseits gewölbte Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 6 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Bliesterpackung mit 21 Tabletten

Die Einnahme muss in der auf der Bliesterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag zur gleichen Uhrzeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen. An 21 aufeinanderfolgenden Tagen muss je eine Tablette eingenommen werden.

Während der anschließenden 7-tägigen Einnahmepause beginnt gewöhnlich 2 bis 3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette eine Entzugsblutung.

Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Bliesterpackung fortgesetzt, unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält.

#### Beginn der Einnahme von *ladonna sanol*

- Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen.

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

Die Einnahme von *ladonna sanol* soll am Tag nach Einnahme der letzten aktiven Tablette (die letzte wirkstoffhaltige Tablette) des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden bzw. am Tag der Entfernung des Vaginalrings oder transdermalen Pflasters.

Die Einnahme kann auch spätestens am Tag nach dem üblichen Tabletten-freien,

Pflaster-freien, Ring-freien oder Placebo-Tabletten-Intervall des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden.

- Wechsel von einem Gestagenmonoparäparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinpessar:

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterinpessar muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von *ladonna sanol* zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode zu empfehlen.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von *ladonna sanol* begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Die Einnahme von *ladonna sanol* sollte 21 bis 28 Tage nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden.

Sollte die Einnahme später begonnen werden, sollte während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden.

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

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

#### Vorgehen bei vergessener Einnahme

Wenn der Einnahmezeitpunkt um weniger als 12 Stunden überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. In diesem Fall gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Daraus ergibt sich bei vergessener Tabletteneinnahme folgendes Vorgehen:

- Vergessene Einnahme in der ersten Woche

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt

werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine Barriere-methode (z. B. Kondom) angewendet werden. Wenn in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, könnte eine Schwangerschaft eingetreten sein. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene Tablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.

- Vergessene Einnahme in der zweiten Woche

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Wenn die Einnahme in den vorausgegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, müssen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden. Wurde mehr als eine Tablette vergessen, sollen 7 Tage lang zusätzliche Verhütungsmethoden angewendet werden.

- Vergessene Einnahme in der dritten Woche

Aufgrund des anschließenden 7-tägigen tablettenfreien Intervalls ist davon auszugehen, dass der Konzeptionsschutz reduziert ist. Dennoch kann durch Anpassung der Einnahmezeiten das Risiko noch abgewendet werden.

Durch Befolgung einer der folgenden beiden Optionen sollte eine zusätzliche Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden überflüssig sein, vorausgesetzt, die Einnahme an den 7 Tagen vor der vergessenen Tablette ist korrekt erfolgt. Sollte dies nicht so sein, sollte die erste der beiden Optionen befolgt und zusätzliche Verhütungsmethoden in den nachfolgenden 7 Tagen angewendet werden.

- Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Am Tag nach Einnahme der letzten Tablette dieser Bliesterpackung muss mit der Einnahme aus der nächsten Bliesterpackung begonnen werden (keine Einnahmepause). Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Bliesterpackung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme auftreten.
- Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten aus der aktuellen Bliesterpackung abgebrochen und die Einnahmepause vorgezogen werden. Nach einer Einnahmepause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Bliesterpackung fortgesetzt.

# ladonna sanol® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten



Falls die Einnahme vergessen wurde und in der Folge keine Entzugsblutungen in der ersten Einnahmepause auftreten, könnte eine Schwangerschaft eingetreten sein.

## Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen, und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Bei Erbrechen innerhalb 3–4 Stunden nach Einnahme einer Tablette sollte eine weitere Tablette so schnell wie möglich eingenommen werden. Sollten mehr als 12 Stunden vergehen, gelten die Hinweise zu vergessener Tabletten-Einnahme in diesem Kapitel. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

## Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletten-einnahme aus der nächsten Blisterpackung *ladonna sanol* fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von *ladonna sanol* wie üblich fortgesetzt werden.

Zur Verschiebung der Blutung auf einen anderen Wochentag sollte die Einnahmepause um die gewünschte Anzahl an Tagen verkürzt werden. Je kürzer das Intervall, desto höher das Risiko, dass keine Entzugsblutung auftritt und stattdessen Durchbruch- oder Schmierblutungen während der Einnahme der folgenden Blisterpackung auftreten (ebenso wie bei Verzögerung der Entzugsblutung).

## 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte einer dieser Fälle erstmalig unter Einnahme von KHK beobachtet werden, sollte die Einnahme sofort unterbrochen werden.

- 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, 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

- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat
- Schwere Niereninsuffizienz oder akute Einschränkung der Nierenfunktion
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z.B. der Geschlechtsorgane oder der Brust)
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft oder Verdacht einer Schwangerschaft.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Warnhinweise

Die Eignung von *ladonna sanol* 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 sanol* 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 sanol* 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 sanol*, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

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

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

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6<sup>1</sup> von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Begrenzte epidemiologische Daten lassen vermuten, dass das Risiko für eine VTE bei Dienogest-haltigen KHK ähnlich wie bei Levonorgestrel-haltigen KHK ist.

Diese Anzahl an jährlichen VTE ist niedriger 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.

### Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1 auf Seite 3).

*Ladonna sanol* 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

<sup>1</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



# ladonna sanol® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten

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;
- 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 2). *Ladonna sanol* ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose

Tabelle 1: 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 der Tablette (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 <i>ladonna sanol</i> 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 Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Tabelle 2: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <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 erythematodes.



# ladonna sanol® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten



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).

## Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Ersticken-gefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

## Tumorerkrankungen

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

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im

Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keinen Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang. Beobachtung erhöhter Risiken kann durch frühere Brustkrebs-Diagnose in Anwenderinnen von KOK, biologische Effekte der KOK oder eine Kombination beider Faktoren bedingt sein. In der Tendenz ist der Brustkrebs bei Frauen, die zuvor KOK eingenommen haben, weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie KOK eingenommen haben.

Selten wurde über benigne Leberadenome, noch seltener über maligne Lebertumore bei Anwendung von KOK berichtet. In Einzelfällen führten diese zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KOK anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

## Sonstige Erkrankungen

Die Gestagen-Komponente in *ladonna sanol* ist ein Aldosteron-Antagonist mit Kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg der Kalium-Spiegel zu erwarten. Eine Kontrolle der Serum-Spiegel von Kalium wird empfohlen während des ersten Behandlungszyklus bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz und einem Start-Serum-Spiegel im oberen Normbereich, vor allem bei gleichzeitiger Anwendung kaliumsparender Arzneimittel. Siehe Abschnitt 4.5.

Ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko könnte bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder einer entsprechenden familiären Vorbelastung bestehen.

Häufig wurde über leichte Erhöhung des Blutdrucks bei Anwendung von KOK berichtet, wobei klinisch relevante Anstiege selten sind. Wenn sich jedoch eine anhaltende klinisch relevante Erhöhung unter der Anwendung von KOK entwickelt, sollte die Einnahme der KOK eingestellt und der Bluthochdruck therapiert werden. Die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva kann wieder aufgenommen werden, wenn der Blutdruck durch die antihypertensive Therapie wieder im Normbereich liegt. Sollten während der Einnahme von KOK bei bestehendem Bluthochdruck konstant erhöhte Blutdruckwerte oder signifikante Blutdrucksteigerung beobachtet werden, die nicht adäquat auf die antihypertensive Therapie ansprechen, so muss die Einnahme der KOK eingestellt werden.

Es wurde berichtet, dass die nachfolgend genannten Krankheiten unter Anwendung von KOK oder während der Schwangerschaft auftreten oder sich verschlechtern; es gibt jedoch keinen Beleg für einen Zusammenhang mit der Einnahme von KOK: Gelbsucht und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematosus, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea Sydenham, Herpes gestationis, otosklerosebedingter Hörverlust.

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

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen sollte die Anwendung von KOK ggf. unterbrochen werden, bis die Leberfunktionswerte wieder im Normbereich liegen.

Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva muss unterbrochen werden, wenn cholestatische Gelbsucht und/ oder Cholestase-bedingter Pruritus, nach vorzeitigem Auftreten während einer Schwangerschaft oder der Gabe von Sexualhormonen erneut auftreten.

Obwohl kombinierte orale Kontrazeptiva die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen können, gibt es keinen Beleg dafür, dass das diabetische Therapieschema unter Anwendung von niedrig dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva (< 0,05 mg Ethinylestradiol) angepasst werden muss. Dennoch sollten Diabetikerinnen vor allem in der Anfangsphase der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva sorgsam beobachtet werden.

Verschlechterung von endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva berichtet.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

## Ärztliche Untersuchung/ Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit *ladonna sanol* 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 sanol* 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.

## Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann beeinträchtigt sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen können bei Anwenderinnen von KOK auftreten, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll.

Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nicht hormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft. Dies kann auch eine Ausschabung einschließen.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn *ladonna sanol* gemäß den Einnahmehinweisen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn jedoch die Einnahme vor Ausbleiben der ersten Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 erfolgt ist oder die Entzugsblutung in zwei aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

*Ladonna sanol* enthält Lactose. Patienten mit seltenen hereditären Erkrankungen wie Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Resorptionsstörung sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Anmerkung: die Fachinformation gleichzeitig eingenommener Arzneimittel sollte überprüft werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.**

#### • Einfluss anderer Arzneimittel auf *ladonna sanol*

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Zwischenblutungen führen und/oder die kontrazeptive Wirkung herabsetzen. Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur berichtet.

**Leberstoffwechsel:** Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, die mikrosomale Enzyme induzieren, können zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führen (z.B. Hydantoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und ggf. auch Oxycarbazepin, Topiramat, Felbamat, Ritonavir, Griseofulvin, Rifabutin, Efavirenz, Nevirapin, Nelfinavir und Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten).

**Beeinflussung der enterohepatischen Zirkulation:** In einigen klinischen Berichten wird beschrieben, dass die enterohepatische Zirkulation von Östrogenen bei gleichzeitiger Gabe bestimmter Antibiotika (z. B. Penicilline, Tetracycline) reduziert ist. Dies kann die Konzentration von Ethinylestradiol reduzieren.

Frauen, die einen dieser Wirkstoffe erhalten, sollten zusätzlich zur Anwendung der kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) für eine gewisse Zeit eine Barrieremethode oder ei-

ne andere Verhütungsmethode anwenden. Bei Gabe von Wirkstoffen, die hepatisch-mikrosomale Enzyme induzieren, ist eine Barrieremethode während der Behandlung und bis zu 28 Tagen nach deren Absetzen anzuwenden. Bei Gabe von Antibiotika (ausgenommen Rifampicin und Griseofulvin) sollte eine Barrieremethode noch 7 Tage nach Absetzen angewendet werden. Wenn die Zeit, in der die Barrieremethode angewendet wird, über die letzte Tablette in der Blisterpackung hinausgeht, soll nach der letzten Tablette der angefangenen Blisterpackung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Blisterpackung begonnen werden.

Ist eine Langzeittherapie mit Wirkstoffen, die hepatisch-mikrosomale Enzyme induzieren, erforderlich, sollte vorzugsweise ganz auf nicht hormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

*In-vitro*-Studien ergaben, dass Dienogest in relevanten Konzentrationen Cytochrom-P-450-Enzyme nicht hemmt, so dass von dieser Seite keine Arzneimittel-Wechselwirkungen zu erwarten sind.

#### • Einfluss von *ladonna sanol* auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen. Somit können Konzentrationen in Plasma und Gewebe entweder erhöht (z.B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z.B. Lamotrigin) sein.

*In-vitro*-Studien ergaben, dass Dienogest in relevanten Konzentrationen Cytochrom-P-450-Enzyme nicht hemmt, so dass von dieser Seite keine Arzneimittel-Wechselwirkungen zu erwarten sind.

#### Laboruntersuchungen

Unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Nierenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z.B. Corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fractionen), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

*Ladonna sanol* darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tritt unter der Anwendung von *ladonna sanol* eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption eingenommen hatten, noch teratogene Auswirkungen bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Schwangerschaft.

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

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

#### Stillzeit

Die Milchproduktion kann durch kombinierte orale Kontrazeptiva reduziert, und die Zusammensetzung verändert werden. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metaboliten können bei Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva in die Milch übergehen. Ein Einfluss dieser Mengen auf das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte *ladonna sanol* bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht eingenommen werden.

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

#### 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.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Dienogest/ Ethinylestradiol in klinischen Studien (N = 4.942) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, sind jeweils die am besten zutreffenden MedDRA-Ausdrücke (Version 12.0) aufgelistet worden. Synonyme oder verwandte Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber dennoch in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle auf Seite 6).

## ladonna sanol® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten



Systemorganklasse (MedDRA v. 12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			uterines Leiomyom, Brustlipom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		erhöhter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmungen	Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression	Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne	ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie	
Augenerkrankungen			trockenes Auge, Augenirritationen, Oscillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzerkrankungen			kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie <sup>1</sup>	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	Arterielle Thromboembolie, Venöse Thromboembolie (Thrombose/Lungenembolie, Thrombophlebitis), diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen <sup>2</sup> , Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag <sup>3</sup> , Pruritus <sup>4</sup>	allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/Neurodermitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/Hyperpigmentation, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Spidernävus	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	

Fortsetzung auf Seite 7



# ladonna sanol<sup>®</sup> 2 mg/0,03 mg Filmtabletten

## Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA v. 12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen <sup>5</sup>	irreguläre Abbruchblutung <sup>6</sup> , Zwischenblutungen <sup>7</sup> , Brustvergrößerung <sup>8</sup> , Brustödem, Dysmenorrhö, vaginaler Ausfluss, Ovarialzyste, Beckenschmerzen	Zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen	Brustsekretion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit <sup>9</sup>	Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenza-ähnliche Erkrankungen, Entzündungen, Pyrexie, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention
Untersuchungen		Gewichtsveränderungen <sup>10</sup>	Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterolämie	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation einer asymptomatischen akzesorischen Brust	

<sup>1</sup> Einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

<sup>2</sup> Einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, abdominale Beschwerden, Blähungen

<sup>3</sup> Einschließlich makulöses Exanthem

<sup>4</sup> Einschließlich generalisierter Pruritus

<sup>5</sup> Einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen

<sup>6</sup> Einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe

<sup>7</sup> Bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie

<sup>8</sup> Einschließlich Brustanschwellung/Schwellung

<sup>9</sup> Einschließlich Asthenie und Unwohlsein

<sup>10</sup> Einschließlich Gewichtszunahme, -abnahme und -schwankungen

Die folgenden schweren Nebenwirkungen wurden bei Frauen, die KHK anwenden, berichtet, welche in Abschnitt 4.4 diskutiert werden:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Zerebrovaskuläre Ereignisse
- Hypertonie
- Hypertriglyzeridämie
- Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Lebertumore (gutartig und bösartig)
- Leberfunktionsstörungen
- Chloasma
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene die Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken.
- Auftreten oder Verschlechtern von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von KHK nicht geklärt ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteinbildung; Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch urämisches Syndrom, Chorea Sydenham, Herpes gestationis, otosklerosebedingter Hörverlust, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zervixkarzinom

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zahl der zusätzlichen Erkrankungen im Vergleich zum Gesamtrisiko klein. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KHK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist sehr gering. Symptome können umfassen: Übelkeit, Erbrechen und, in jungen Mädchen, leichte vaginale Blutungen. In den meisten Fällen ist keine spezifische Behandlung erforderlich. Wenn nötig, erfolgt die Behandlung symptomatisch.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen  
ATC-Code: G03AA

*Ladonna sanol* ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von *ladonna sanol* beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervixmukus als die wichtigsten anzusehen sind.

Dienogest ist ein Nortestosteronderivat mit einer im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen 10- bis 30-mal geringeren *in-vitro*-Affinität zum Progesteronrezeptor. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene und antiandrogene Wirkung. Dienogest hat *in-vivo* keine signifikante androgene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung.

Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/d bestimmt.

Bei Anwendung höher dosierter kombinierter oraler Kontrazeptiva (0,05 mg Ethinylestradiol) ist das Risiko von Krebs des Endometrium und der Ovarien reduziert. Ob dies auch für niedriger dosierte KOKs gilt, muss noch bestätigt werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Ethinylestradiol

##### Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 67 pg/ml werden ca. nach 1,5 bis 4 Stunden erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Effektes in der Leber wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von ca. 44 % führt.

##### Verteilung

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



# ladonna sanol® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten



## Biotransformation

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert; dabei werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind. Die Clearance liegt bei 2,3–7 mg/min/kg.

## Elimination

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

## Fließgleichgewicht (Steady-state)

Steady-state wird in der zweiten Hälfte des Behandlungs-Zyklus erreicht, wobei die Serumspiegel etwa doppelt so hoch sind wie die einer Einzeldosis.

## Dienogest

### Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 51 ng/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme einer Tablette *ladonna sanol* erreicht. Eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 96 % wurde in Kombination mit Ethinylestradiol nachgewiesen.

### Verteilung

Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder corticosteroidbindendes Globulin (CBG). Ungefähr 10 % der gesamten Serum-Wirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor. 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest liegt im Bereich von 37–45 l.

## Biotransformation

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde. Die totale Clearance (Cl/F) nach einmaliger Gabe liegt bei 3,6 l/h.

## Elimination

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

## Fließgleichgewicht (steady-state)

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst.

Bei täglicher Einnahme steigen die Serum-Wirkstoffspiegel ungefähr um das 1,5 fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den steady-state.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest zeigten die erwarteten Effekte von Östrogenen und Gestagenen.

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. Dennoch sollte bedacht werden, dass Sexualsteroidale das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren begünstigen können.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon K30  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Macrogol 3350  
Titandioxid (E 171)  
Polyvinylalkohol  
Talkum (E553b)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Ladonna sanol* Filmtabletten sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen abgepackt (Kalenderpackung)

Packungsgrößen:

21 Filmtabletten (Blisterpackungen mit 21 Tabletten)  
63 Filmtabletten (Blisterpackungen mit 21 Tabletten)  
126 Filmtabletten (Blisterpackungen mit 21 Tabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Innere Medizin GmbH & Co. KG  
Alfred-Nobel-Straße 10  
40789 Monheim  
Telefon: 02173/48-4949  
Telefax: 02173/48-4941

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

84679.00.00

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

14.06.2012

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt