GEDEON RICHTER

Kleodina 30 µg/125 µg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kleodina 30 µg/125 µg
überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 30 Mikrogramm Ethinylestradiol und 125 Mikrogramm Levonorgestrel.

Sonstige Bestandteile:
Enthält Lactose-Monohydrat und Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette
Ockerfarbene, glänzende, bikonvexe, runde überzogene Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Empfängnisverhütung

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Wie wird *Kleodina* eingenommen?

Die Tabletten müssen in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag zur ungefähr gleichen Uhrzeit eingenommen werden.
Eine Tablette wird täglich an 21 aufeinander folgenden Tagen eingenommen. Jede darauffolgende Blisterpackung wird nach einer 7-tägigen Tablettenpause, während der in der Regel eine Abbruchblutung einsetzt, begonnen. Die Abbruchblutung beginnt in der Regel am 2. oder 3. Tag nach Einnahme der letzten Tablette und sie kann auch noch anhalten, wenn die nächste Blisterpackung begonnen wird.

Erste Einnahme von *Kleodina*

Keine hormonale Empfängnisverhütung im vergangenen Monat
Mit der Einnahme der Tabletten sollte am 1. Tag des normalen Zyklus der Frau (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden. Mit der Einnahme der Tabletten kann auch am 2. – 5. Tag begonnen werden, aber während des 1. Zyklus wird in den ersten 7 Tagen die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode empfohlen.

Wechsel von einem anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (KOK) (orale Kombinationspille, Vaginalring oder transdermales Pflaster):
Die Einnahme von *Kleodina* sollte am Tag nach der letzten aktiven Hormoneinnahme begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen hormonfreien Intervall mit dem vorherigen KOK.

Wechsel von einer nur Gestagen enthaltenden Methode (nur Gestagen enthaltende Tabletten oder Minipillen, Injektion, Implantat)
Der Wechsel von nur Gestagen enthaltenden Kontrazeptiva kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (der Wechsel von einem Implantat erfolgt am Tag der Entfernung des Implantats und der von einer Injektion an dem Tag, an dem die nächste Injektion verabreicht werden sollte). In diesen Fällen ist der Frau stets zu raten, für die ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme gleichzeitig eine Barrieremethode zu verwenden.

Nach Abort im 1. Trimester
Die Frau kann sofort mit der Einnahme der Tabletten beginnen. In diesem Fall ist es nicht notwendig, weitere schwangerschaftsverhütende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Nach Geburt oder Abort im 2. Trimester
Stillende Frauen – siehe Abschnitt 4.6.

Mit der Einnahme sollte an Tag 21 – 28 nach der Geburt im Fall von nicht stillenden Frauen bzw. nach Abort im 2. Trimester begonnen werden, weil in dieser postpartalen Phase ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Störungen besteht. Wenn mit der Einnahme später begonnen wird, sollte die Frau in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme gleichzeitig eine Barrieremethode benutzen. Wenn die Frau aber bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor sie mit der Einnahme der Tabletten beginnt oder sie sollte die erste Menstruationsblutung abwarten.

Vergessene Einnahme von Tabletten

Wenn die Einnahmezeit um weniger als 12 Stunden überschritten wurde,
ist die empfängnisverhütende Wirkung nicht verringert. Die Frau sollte die Einnahme der Tablette so schnell wie möglich nachholen und die folgenden Tabletten sollten dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit um mehr als 12 Stunden überschritten wurde,
kann die empfängnisverhütende Wirkung verringert sein. Wenn die Einnahme von Tabletten vergessen wurde, kann nach den folgenden zwei Grundregeln vorgegangen werden:

1. Die Einnahme der Tabletten sollte niemals länger als 7 Tage verzögert werden.
2. Die Tabletten müssen 7 Tage ununterbrochen eingenommen werden, damit eine ausreichende Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse gewährleistet ist.

Deshalb kann für die tägliche Praxis folgender Rat gegeben werden:

Woche 1:
Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass die Frau 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Danach nimmt sie die Tabletten zur gewohnten Zeit ein. In den nächsten 7 Tagen sollte sie eine zusätzliche Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, verwenden. Wenn die Frau in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr hatte, besteht das Risiko einer Schwangerschaft. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene Einnahme am üblichen tablettenfreien Intervall liegt, desto höher ist das Risiko für eine Schwangerschaft.

Woche 2:
Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass die Frau 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Danach nimmt sie die Tabletten zur gewohnten Zeit ein. Vorausgesetzt, dass die Frau an den vorausgegangenen 7 Tagen vor der vergessenen Tablette die Tabletten korrekt eingenommen hat, müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen angewendet werden. Ist dies aber nicht der Fall oder wenn mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sollte der Frau geraten werden, 7 Tage lang eine zusätzliche Barrieremethode (wie z. B. ein Kondom) zu verwenden.

Woche 3:
Da das tablettenfreie Intervall direkt bevor steht, ist das Risiko eines Versagens der empfängnisverhütenden Wirkung sehr hoch. Die Verringerung des empfängnisverhütenden Schutzes kann jedoch durch Anpassung der Tabletteneinnahme verhindert werden. Vorausgesetzt, dass die Frau an den vorausgegangenen 7 Tagen vor der vergessenen Tablette alle Tabletten korrekt eingenommen hat, müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen angewendet werden, wenn eine der folgenden beiden Alternativen befolgt wird. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau sich entsprechend der ersten der beiden nachfolgend genannten Möglichkeiten verhalten. Zusätzlich sollte an den nächsten 7 Tagen eine Barrieremethode (wie z. B. ein Kondom) verwendet werden.

1. Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass die Frau 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Danach sollte sie die Tabletten wieder zur gewohnten Zeit einnehmen. Mit der Einnahme der Tabletten in der nächsten Blisterpackung sollte unmittelbar nach Einnahme der letzten Tablette in der aktuellen Blisterpackung begonnen werden, d. h. zwischen den Blisterpackungen wird kein tablettenfreies Intervall eingeschoben. Eine Abbruchblutung ist bis zum Ende der 2. Blisterpackung unwahrscheinlich, aber es kann sein, dass an den Einnahmetagen Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Die Frau kann die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung auch sofort abbrechen. In diesem Fall, sollte sie nach einer tablettenfreien Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich der Tage, an denen die Einnahme der Tabletten vergessen wurde, mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung beginnen.

Wenn die Frau die Tabletteneinnahme vergessen hat und in der ersten normalen, tablettenfreien Pause keine Abbruchblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Empfehlungen bei Erbrechen/Diarrhoe:

Wenn Erbrechen innerhalb von 3 – 4 Stunden nach Tabletteneinnahme auftritt, kann es sein, dass die Aufnahme unvollständig ist. In diesem Fall sollten die Empfehlungen im Zusammenhang mit vergessenen Tabletten wie oben beschrieben beachtet werden. Diarrhoe kann die Wirksamkeit verringern, weil eine vollständige Aufnahme verhindert wird. Wenn die Frau ihre gewohnte Tablet-

teneinnahme nicht verändern will, sollte sie die notwendige(n) Zusatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben oder Verzögern einer Abbruchblutung:

Um eine Abbruchblutung zu verzögern, sollte die Frau nach Einnahme der letzten Tablette aus der aktuellen Packung ohne tablettenfreie Pause sofort mit der Tabletteeinnahme aus der nächsten Blisterpackung *Kleodina* fortfahren. Die verlängerte Einnahme kann nach Wunsch fortgesetzt werden, bis alle Tabletten in der 2. Blisterpackung verbraucht sind. Während der verlängerten Einnahme können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Die regelmäßigen Einnahme von *Kleodina* wird nach der üblichen 7-tägigen tablettenfreien Pause weitergeführt.

Um den Wochentag, an dem die Abbruchblutung bei der aktuellen Tabletteneinnahme einsetzt, zu ändern, kann die bevorstehende tablettenfreie Pause um so viele Tage wie gewünscht verkürzt werden. Je kürzer die Pause desto höher das Risiko, dass keine Abbruchblutung einsetzt und dass während der Einnahme der Tabletten aus der 2. Blisterpackung Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten (was auch beim Verschieben einer Periode der Fall sein kann). Die tablettenfreie Pause darf in keinem Fall verlängert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinationspräparate zur oralen Empfängnisverhütung dürfen unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen nicht eingenommen werden. Wenn einer dieser Fälle während der Anwendung von Kombinationspräparaten zur oralen Empfängnisverhütung zum 1. Mal eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden:

- Venöse Thromboembolie oder venöse Thromboembolie in der Anamnese (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) mit oder ohne Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).
- Arterielle Thromboembolie oder arterielle Thromboembolie in der Anamnese, insbesondere Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Störung (siehe Abschnitt 4.4).
- Erhebliche oder mehrere Risikofaktoren für Venen- oder Arterienthrombose (siehe Abschnitt 4.4).
- Vorausgegangene prodromale Thrombosesymptome (z. B. transiente Zerebralischämie, Angina pectoris).
- Kardiovaskuläre Störungen, d. h. Herzerkrankungen, Valvulopathie, Arrhythmie.
- Schwere Hypertonie.
- Diabetes mit Mikro- oder Makroangiopathie als Komplikation.
- Augenerkrankung vaskulären Ursprungs.
- Bekannte oder vermutete durch Sexualsteroide beeinflusste maligne Erkrankungen der Brüste oder Genitalorgane.
- Schwere oder kurz zurückliegende Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte noch nicht wieder normalisiert haben.
- Bestehende oder vorausgegangene gutartige oder bösartige Lebertumoren.
- Ungeklärte vaginale Blutungen.
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen.
- Überempfindlichkeit gegen einen der wirksamen oder sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beurteilung und Untersuchung vor Einnahme von Kombinationspräparaten zur oralen Empfängnisverhütung

Vor Beginn oder Wiederaufnahme der Einnahme von Kombinationspräparaten zur oralen Empfängnisverhütung sollte eine vollständige persönliche und familiäre medizinische Anamnese erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Wenn klinisch indiziert, sollte nach Maßgabe der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe „Warnhinweise" in diesem Abschnitt) der Blutdruck gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Frau sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin enthaltenden Empfehlungen zu befolgen. Häufigkeit und Art von weiteren regelmäßigen Kontrollen sollten entsprechend den etablierten Praxisleitfäden erfolgen und an die einzelne Frau angepasst werden.

Warnhinweise

Allgemein

Die Frauen sollten darüber informiert werden, dass Kombinationspräparate zur oralen Empfängnisverhütung keinerlei Schutz vor HIV (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen bieten.

Zigaretten rauchen erhöht das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Kombinationspräparaten zur oralen Empfängnisverhütung. Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum noch weiter zu und ist besonders hoch bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Allen Frauen, die Kombinationspräparate zur oralen Empfängnisverhütung einnehmen, sollte dringend vom Rauchen abgeraten werden. Bei Raucherinnen über 35 Jahre sollten andere Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden.

Wenn bei einer Frau einer der unten beschriebenen Risikofaktoren vorliegt, müssen die Vorteile des Kombinationspräparates zur oralen Empfängnisverhütung in jedem Einzelfall gegen die Risiken abgewogen und vor Beginn der Einnahme des Kombinationspräparates zur oralen Empfängnisverhütung mit der Frau besprochen werden. Falls einer dieser Fälle oder Risikofaktoren zum 1. Mal auftritt oder sich verstärkt oder verschlimmert, sollte die Frau ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt muss dann entscheiden, ob die Einnahme des Kombinationspräparates zur oralen Empfängnisverhütung abgebrochen werden sollte.

Durchblutungsstörungen

Die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Es wird angenommen, dass VTE bei 5 – 10 Frauen pro 100.000 Frauenjahre (Nichtanwenderinnen von KOK) auftritt. Das erhöhte Risiko für VTE ist im 1. Jahr, in dem eine Frau zum 1. Mal KOK einnimmt, am höchsten. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1 – 2 % der Fälle führt die VTE zum Tode. Das absolute Gesamtrisiko (Inzidenz) für VTE durch Levonorgestrel-haltige KOK mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol liegt ungefähr bei 20 Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre.

Thrombose in anderen Blutgefäßen, d. h. in den Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina, wurde bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva nur sehr selten berichtet. Es gibt keine einheitliche Meinung darüber, ob das Auftreten dieser Fälle mit der Anwendung von KOK in Zusammenhang steht.

Das Risiko für die Entstehung von venösen Thromboembolien nimmt unter folgenden Umständen zu:

- zunehmendes Alter.
- positive Familienanamnese (z. B. venöse Thromboembolie bei Geschwistern oder Eltern in einem relativ jungen Alter). Bei Verdacht auf eine ererbte Veranlagung sollte die Frau an einen Spezialisten überwiesen werden, bevor sie sich für die Einnahme des oralen Kontrazeptivums entscheidet.
- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2).
- längere Immobilisierung, große Operationen, Operation an Beinen oder schweres Trauma. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit oralen Kontrazeptiva abgesetzt (im Fall einer geplanten Operation mindestens 4 Wochen vor der Operation) und erst 12 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- Es gibt keine einheitliche Meinung über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei venöser Thromboembolie.

Die Anwendung von KOK wurde allgemein mit einem erhöhten Risiko für akuten Myokardinfarkt (AMI) oder Schlaganfall in Verbindung gebracht. Dieses Risiko wird stark durch das Vorliegen anderer Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Alter) beeinflusst (siehe auch unten). Diese Ereignisse treten nur selten auf. Es wurde noch nicht untersucht, wie *Kleodina* das Risiko für AMI verändert.

Das Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse nimmt in folgenden Fällen zu:

- zunehmendes Alter.
- Rauchen (das Risiko steigt weiter mit zunehmendem Zigarettenkonsum und zunehmendem Alter, insbesondere bei Frauen über 35 Jahre).
- Dyslipoproteinämie.
  Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2).
- Hypertonie.
- Herzklappenfehler.
- Vorhofflimmern.
- positive familiäre Anamnese (d. h. Arterienthrombose bei Geschwistern oder Eltern in einem relativ jungen Alter). Bei Verdacht auf eine ererbte Veranlagung sollte die Frau an einen Spezialisten überwiesen werden, bevor sie sich für die Einnahme des oralen Kontrazeptivums entscheidet.

Die folgenden Symptome können Anzeichen für eine venöse oder arterielle Thrombose sein:
- Schmerzen und/oder Schwellung in einem Bein.
- plötzlicher starker Schmerz in der Brust, der bis in den linken Arm ausstrahlen kann.
- plötzlich auftretende Atemnot.
- plötzlicher Husten.
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen.
- plötzlich auftretender teilweiser oder kompletter Sehverlust.
- Diplopie.
- undeutliche Sprache oder Aphasie.
- Vertigo.
- Kollaps, möglicherweise in Zusammenhang mit einem fokalen Anfall.
- plötzliche Schwäche oder sehr ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperhälfte oder in einem Körperteil.
- gestörte Motorik.
- „akutes" Abdomen.

Das erhöhte Risiko von venöser Thromboembolie in der puerperalen Periode sollte berücksichtigt werden.

Weitere medizinische Zustände, die mit Kreislaufstörungen in Verbindung gebracht wurden, sind Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronische-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.

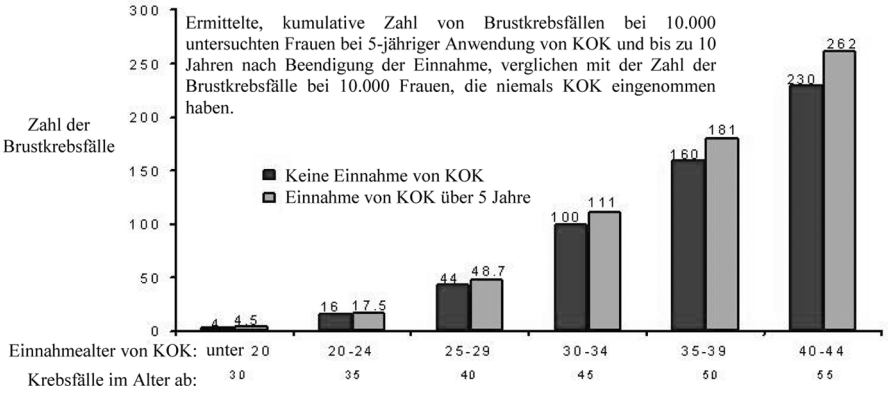
Wenn die Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen (die möglicherweise ein prodromales Symptom für eine zerebrovaskuläre Erkrankung sein können) während der Anwendung von oralen Kontrazeptiva zunimmt, muss der sofortige Abbruch der oralen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden.

Biochemische Faktoren, die auf eine ererbte oder erworbene Veranlagung für venöse oder arterielle Thrombose hinweisen, sind Resistenz gegen APC (aktiviertes Protein C), Faktor-V-Mutation-Leiden, Hyperhomocysteinämie, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans) und Dyslipoproteinämie.

Tumoren
- *Gebärmutterhalskrebs*
  In einigen epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs bei Langzeitanwenderinnen von KOK berichtet, aber es ist nach wie vor unklar, in welchem Ausmaß dies durch Auswirkungen von Sexualverhalten und anderen Faktoren, wie z. B. dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst werden kann.
- *Brustkrebs*
  Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass Frauen, die KOK einnehmen, ein leicht erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs aufweisen. Dieses erhöhte Risiko wurde im Lauf von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich geringer. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist der Anstieg in der Zahl der diagnostizierten Brustkrebsfälle bei gegenwärtigen und vergangenen Anwenderinnen von KOK im Vergleich mit dem Brustkrebsrisiko während der gesamten Lebenszeit gering.

  Siehe Abbildung

  Diese Studien liefern keine Hinweise für einen kausalen Zusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann damit zusammenhängen, dass Brustkrebs bei Anwenderinnen von KOK früher diagnostiziert wird, oder es kann auf die biologischen Wirkungen von KOK zurückzuführen oder eine Kombination beider sein.



- *Lebertumoren*
  Bei Anwenderinnen von KOK wurde über gutartige und bösartige Lebertumoren berichtet. Diese Tumoren haben in vereinzelten Fällen zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Bei Auftreten von starken Schmerzen im Oberbauch, Hepatomegalie oder Anzeichen von intraabdominalen Blutungen bei Frauen, die KOK einnehmen, muss ein Lebertumor als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

Andere Erkrankungen
Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie oder Hypertriglyceridämie in der Familienanamnese kann unter Einnahme von KOK ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bestehen.

Im Fall von akuter oder chronischer Leberinsuffizienz sollte die Einnahme von *Kleodina* unterbrochen werden, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Steroidhormone können bei Patientinnen mit Leberinsuffizienz unzureichend metabolisiert werden.

Frauen mit Hyperlipidämie sollten engmaschig überwacht werden, wenn sie sich für die Einnahme von KOK entscheiden.

Obwohl bei vielen Frauen unter Einnahme von KOK leichte Blutdruckanstiege gemeldet wurden, sind klinisch bedeutende Blutdruckanstiege selten. Wenn es bei der Anwendung von KOK zu anhaltender klinischer Hypertonie kommt, sollte die Einnahme unterbrochen und die Hypertonie behandelt werden. Die Einnahme von KOK kann bei Bedarf fortgesetzt werden, wenn unter der blutdrucksenkenden Therapie wieder normotensive Werte erreicht werden.

Es gibt Berichte, dass die folgenden Fälle während einer Schwangerschaft und unter Einnahme von KOK auftreten oder sich verschlimmern können, aber die Beweise für einen Zusammenhang sind nicht schlüssig: Ikterus und/oder Pruritus in Verbindung mit Cholestase, Entstehung von Gallensteinen, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Gehörverlust durch Otosklerose.

KOK können die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz beeinflussen. Deshalb sollten Diabetikerinnen unter Einnahme von KOK engmaschig überwacht werden.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden mit der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva in Verbindung gebracht.

Chloasma kann insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der medizinischen Anamnese auftreten. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten sich während der Einnahme von KOK nicht Sonnenlicht oder ultravioletter Strahlung aussetzen.

Frauen, die während der Einnahme von KOK unter schweren Depressionen leiden, sollten die Einnahme abbrechen und eine alternative empfängnisverhütende Methode verwenden, während versucht wird festzustellen, ob die Symptome auf das KOK-Präparat zurückzuführen sind. Frauen, die früher an Episoden schwerer Depression gelitten haben, sollten engmaschig überwacht werden und das KOK absetzen, wenn die Symptome der Depression erneut auftreten.

Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthaltende pflanzliche Präparate sollte unter Einnahme von *Kleodina* nicht verwendet werden, weil das Risiko verminderter Plasmakonzentrationen und verringerter klinischer Wirkungen von *Kleodina* besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Verringerte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann reduziert sein, wenn Tabletten vergessen wurden, Erbrechen oder Durchfall auftreten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Reduzierte Zykluskontrolle

Wie bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva kann es insbesondere in den ersten Monaten zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Die Untersuchung unregelmäßiger Blutungen sollte deshalb nach einer Adapta-

tionsphase von ca. 3 Zyklen in Betracht gezogen werden.

Wenn es nach zuvor regelmäßigen Zyklen zu unregelmäßigen Blutungen kommt, sollten nicht-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene Diagnosemaßnahmen sind angezeigt, um bösartige Erkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen.

Manchmal kann die Abbruchblutung im tablettenfreien Intervall gänzlich ausbleiben. Wenn die Tabletten gemäß den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Anweisungen eingenommen wurden, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Tabletten aber vor der ersten ausbleibenden Abbruchblutung nicht weisungsgemäß eingenommen wurden oder wenn zwei Abbruchblutungen überfällig sind, sollte vor der weiteren Einnahme von KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Kleodina* nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Kleodina* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die zu einer erhöhten Ausscheidung von Sexualhormonen führen, können zu Durchbruchblutungen und Versagen der empfängnisverhütenden Wirkung führen. Dies wurde im Zusammenhang mit Hydantoinen nachgewiesen (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin und Rifampicin). Weitere Wirkstoffe, die in Verdacht stehen die Wirksamkeit von KOK herabzusetzen, sind Oxcarbazepin, Topiramat, Griseofulvin und Ritonavir.
Der Wirkungsmechanismus scheint auf den Leberenzym-induzierenden Eigenschaften dieser Wirkstoffe zu beruhen. Eine maximale Enzyminduktion wird generell erst 2 – 3 Wochen nach Einnahmebeginn beobachtet, kann dann aber mindestens 4 Wochen nach Absetzen der Tabletten anhalten. Ein Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung wurde auch im Zusammenhang mit Antibiotika wie z. B. Ampicillin und Tetrazyklinen berichtet, aber der Wirkungsmechanismus ist noch ungeklärt.

Bei kurzfristiger Anwendung einer dieser enzyminduzierenden Wirkstoffe wird die zusätzliche Verwendung einer Barrieremethode ab dem Zeitpunkt des Beginns der gleichzeitigen Einnahme des Wirkstoffs, während der Behandlung und für 4 Wochen nach Behandlungsende empfohlen. Frauen, die für kurze Zeit mit diesen Antibiotika behandelt werden, müssen vorübergehend gleichzeitig mit den Kontrazeptiva, d. h. während des Zeitraums der gleichzeitigen Einnahme des Wirkstoffs und für 7 Tage nach Absetzen dieses Wirkstoffs, eine Barrieremethode verwenden. Wenn diese zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen über das Ende der Packung hinausgehen, sollte die nächste Packung ohne Unterbrechung begonnen werden. In diesem Fall ist erst am Ende der 2. Packung mit einer Abbruchblutung zu rechnen. Wenn die Patientin am Ende der 2. Packung keine Abbruchblutung hat, muss sie ihren Arzt aufsuchen, um die Möglichkeit einer Schwangerschaft auszuschließen.

Für Langzeitanwenderinnen dieser Arzneimittel sollten andere empfängnisverhütende Methoden empfohlen werden.

Hypericum perforatum (Johanniskraut)
Das pflanzliche Präparat Johanniskraut (Hypericum perforatum) sollte nicht gleichzeitig mit diesem Arzneimittel eingenommen werden, weil es zum Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führen kann. Es gibt Berichte über Durchbruchblutungen und ungewollte Schwangerschaften. Dies ist auf die Induktion von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen durch Johanniskraut zurückzuführen. Die induzierende Wirkung kann über mindestens 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

Wirkungen von KOK auf andere Arzneimittel:
Sexualsteroidhormone können die Plasmaspiegel von Cyclosporin erhöhen und so zu toxischen Wirkungen führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Lamotrigin und KOK kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Lamotrigin führen, was möglicherweise zu verringerter Kontrolle von Krampfanfällen bei Frauen, die mit einem KOK beginnen, führt.

Labortests
Die Anwendung von empfängnisverhütenden Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich biochemischer Parameter für Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmaspiegel für (Transport)-Proteine, z. B. kortikosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fraktionen, Parameter für den Kohlenhydratstoffwechsel und Parameter für Koagulation und Fibrinolyse beeinflussen. Veränderungen bleiben in der Regel innerhalb des normalen Laborreferenzbereiches.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kleodina ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt. Wenn es während der Behandlung mit *Kleodina* zu einer Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung unverzüglich abgesetzt werden.
Klinisch weisen Daten, die bei einer begrenzten Anzahl von Schwangerschaften unter Behandlung erhoben wurden, nicht auf unerwünschte Wirkungen auf den Fötus durch Levonorgestrel allein hin.
Die Ergebnisse der meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien zeigen weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft entsprechende Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch teratogene oder fötotoxische Wirkungen bei unbeabsichtigter Exposition des Fötus mit Kombinationen aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel.

Die Laktation kann durch KOK beeinflusst werden, weil diese die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Die Anwendung von oralen Kontrazeptiva kann daher nicht allgemein empfohlen werden, solange die stillende Mutter ihr Baby nicht komplett abgestillt hat. Kleine Mengen empfängnisverhütender Steroide und/oder ihre Stoffwechselprodukte können mit der Muttermilch ausgeschieden werden.

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

Kleodina hat keinen bzw. nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen (>1/10) sind unregelmäßige Blutungen, Übelkeit, Gewichtszunahme, Druckempfindlichkeit der Brust und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen treten üblicherweise zu Beginn der Einnahme der Tabletten auf und sind nur vorübergehend.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Frauen unter KOK berichtet, siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

- Venöse Thromboembolien, d. h. tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose und Lungenembolie;
- Arterielle thromboembolische Störungen;
- Gebärmutterhalskrebs;
- Lebertumoren;
- Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe: Chloasma; Erythema nodosum.

Die Häufigkeit von Brustkrebsdiagnosen ist bei Anwenderinnen von KOK sehr leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Fallzahl im Verhältnis zu dem Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Der ursächliche Zusammenhang mit KOK ist unbekannt. Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.3 und 4.4.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine schwerwiegenden schädlichen Wirkungen im Falle von Überdosierung berichtet. In Zusammenhang mit einer Überdosis können folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und leichte vaginale Blutungen bei jungen Mädchen. Es gibt kein Antidot; die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA07

Die empfängnisverhütende Wirkung von *Kleodina* beruht auf der Wechselwirkung zwischen verschiedenen Faktoren, von denen die wichtigsten die Hemmung der Ovulation und Veränderungen im Endometrium und in der Gebärmutterhalsschleimhaut sind.

Organsystem	häufige Nebenwirkungen, ≥1/100 bis <1/10	gelegentliche und seltene Nebenwirkungen, <1/100
Gesamtkörper	Gewichtszunahme Flüssigkeitsretention	
Neoplasien		Brustkrebs Leberadenom Hepatozelluläres Karzinom Gebärmutterhalskrebs
Erkrankungen des Immunsystems		Lupus erythematodes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	veränderte Libido Depression Reizbarkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Nervosität	Chorea
Augenerkrankungen	Augenreizung beim Tragen von Kontaktlinsen Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Otosklerose
Gefäßerkrankungen	Migräne	Hypertonie Venöse Thromboembolie Arterielle thromboembolische Störungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Cholelithiasis Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Erythema nodosum Erythema multiforme Chloasma
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unregelmäßige Blutungen Amenorrhö Hypomenorrhö Druckempfindlichkeit der Brust	Veränderungen im Vaginalsekret

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Absorption:
Levonorgestrel wird nach oraler Verabreichung von *Kleodina* schnell und vollständig absorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 100 % und Levonorgestrel unterliegt keinem First-Pass-Metabolismus.

Verteilung:
Levonorgestrel bindet zu einem großen Teil an Albumin und SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) in Plasma.

Metabolismus:
Der Metabolismus erfolgt hauptsächlich über eine Reduzierung der Δ4-3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an den Positionen 2α, 1β und 16β, gefolgt von Konjugation. Die Mehrheit der im Blut zirkulierenden Metaboliten sind Sulfate von 3α, 5β-Tetrahydro-Levonorgestrel, während die Ausscheidung hauptsächlich in Form von Glucuroniden erfolgt. Ein Teil des ursprünglichen Levonorgestrels zirkuliert auch als 17β-Sulfat. Die metabolische Clearance unterliegt einer ausgeprägten interindividuellen Schwankung, die teilweise die bei Patientinnen beobachtete starke Schwankung der Levonorgestrel-Konzentrationen erklären kann.

Elimination:
Levonorgestrel wird mit einer mittleren $t_{1/2}$ von ungefähr 36 Stunden im Steady state eliminiert. Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40 – 68 %) und zu ungefähr 16 – 48 % im Faeces ausgeschieden.

Ethinylestradiol

Absorption:
Ethinylestradiol wird schnell und vollständig absorbiert und die Spitzenplasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Nach präsystemischer Konjugation und First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 60 %. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Fläche unter der Kurve (AUC) und C_{max} über die Zeit leicht ansteigen.

Verteilung:
Ethinylestradiol ist zu 98,8 % an Plasmaprotein und zwar fast vollständig an Albumin gebunden.

Metabolismus:
Ethinylestradiol durchläuft eine präsystemische Konjugation in der Dünndarmschleimhaut und in der Leber. Hydrolyse der direkten Konjugate von Ethinylestradiol durch die Darmflora ergibt Ethinylestradiol, das reabsorbiert werden kann und so einen enterohepatischen Kreislauf hervorruft. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol ist die durch Cytochrom P450 vermittelte Hydroxylierung, wobei die Hauptmetaboliten 2-OH-Ethinylestradiol und 2-Methoxy-Ethinylestradiol sind. 2-OH-Ethinylestradiol wird zu chemisch reaktiven Metaboliten weiter metabolisiert.

Elimination:
Ethinylestradiol wird aus dem Plasma mit einer $t_{1/2}$ von ungefähr 29 Stunden (26 – 33 Stunden) eliminiert, wobei die Plasma-Clearance zwischen 10 – 30 l/Stunde schwankt. Die Ausscheidung von Konjugaten von Ethinylestradiol und seiner Metaboliten erfolgt mit dem Urin und den Faeces (Verhältnis 1 : 1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Ethinylestradiol und Levonorgestrel ist gering. Aufgrund ausgeprägter Unterschiede zwischen Spezies besitzen die präklinischen Resultate nur einen eingeschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung von Estrogenen beim Menschen.
In Versuchstieren zeigten Estrogene schon bei relativ niedrigen Dosen eine embryoletale Wirkung; Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Föten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte eine virilisierende Wirkung in weiblichen Föten. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen lieferten keine Hinweise auf Teratogenität über die Wirkung auf die Geschlechtsdifferenzierung hinaus.

Präklinische Daten auf Basis von konventionellen Studien mit Toxizität bei wiederholter Dosis, Genotoxizität und karzinogenem Potential ergaben keine besonderen Risiken für den Menschen, die über die in anderen Abschnitten der Fachinformation hinaus gehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Talkum
Maisstärke
Lactose-Monohydrat

Überzug:
Sucrose
Talkum
Calciumcarbonat
Titandioxid (E 171)
Copovidone K90
Macrogol 6000
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon K30
Carmellose-Natrium
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Kleodina 30 µg/125 µg

GEDEON RICHTER

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus Aluminium-PVC/PVDC

Packungsgrößen: 1 × 21, 3 × 21 und 6 × 21 überzogene Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19 – 21
1103 Budapest
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

75876.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin