

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Varianta 15 Mikrogramm/60 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

24 gelbe Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 15 Mikrogramm Ethinylestradiol und 60 Mikrogramm Gestoden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 40,118 mg Lactose-Monohydrat.

4 grüne (inaktive) Placebo-Filmtabletten

Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 37,26 mg wasserfreie Lactose und 0,003 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die wirkstoffhaltige Tablette ist gelb, rund, bikonvex mit einem Durchmesser von ca. 5,5 mm. Prägung auf einer Seite: „G43“, die andere Seite weist keine Prägung auf.

Die Placebo-Filmtablette ist grün, rund, bikonvex, weist einen Durchmesser von ca. 6 mm auf und hat keine Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale hormonale Kontrazeption.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung von Varianta

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der auf der Blisterpackung gezeigten Reihenfolge eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Einnahme mit etwas Flüssigkeit erfolgen. Eine Tablette wird jeden Tag für 28 aufeinanderfolgende Tage eingenommen (1 wirkstoffhaltige gelbe Tablette einmal täglich in den ersten 24 Tagen, dann 1 grüne Placebo-Tablette einmal täglich an den folgenden 4 Tagen). Es erfolgt keine Einnahmepause zwischen den Packungen. Die Entzugsblutung setzt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette ein und kann noch andauern, wenn die Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wurde.

Erste Anwendung von Varianta

- *Wenn bisher noch keine hormonellen Kontrazeptiva [im letzten Monat] angewendet wurden*
Die Einnahme muss am ersten Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. am ersten Tag ihrer Monatsblutung) begonnen werden.
- *Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK)/Kombinationspille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)*
Die Einnahme von Varianta sollte vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette der vorherigen KOK begonnen werden, spätestens jedoch am Tag nach der gewohnten Tablettenpause bzw. nach dem gewohnten Placebointervall der vorherigen KOK. Im Falle eines Vaginalrings oder eines transdermalen Pflasters sollte mit der Einnahme von Varianta vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens aber an jenem Tag, an welchem die nächste Anwendung fällig gewesen wäre.
- *Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (reine Gestagen-Pille/Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)*
Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat bzw. IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anzuwenden.
- *Beginn nach Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon*
Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind dann nicht erforderlich.
- *Nach einem Abort im zweiten Trimenon oder einer Geburt*
Die Einnahme sollte 21 bis 28 Tage nach der Entbindung oder dem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Wenn die Einnahme später begonnen wird, ist für die ersten 7 Tage eine zusätzliche Barrieremethode anzuraten. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.
Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vergessene Tabletteneinnahme

Die empfängnisverhütende Wirksamkeit kann herabgesetzt sein, wenn die Einnahme einer gelben Tablette vergessen wird. Dies gilt umso mehr, wenn die Einnahme zu Beginn der Packung vergessen wird.

Wenn die Einnahme der Tablette **weniger als 12 Stunden** zu spät erfolgt, ist der Empfängnischutz nicht verringert. Die Tabletteneinnahme soll sobald wie möglich nachgeholt werden. Die folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn eine gelbe Tablette **für mehr als 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit** vergessen wird, ist die empfängnisverhütende Wirksamkeit nicht mehr gewährleistet.

Für die versäumte Einnahme gelten die folgenden Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 4 Tage unterbrochen werden
2. Eine regelmäßige Einnahme über 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Somit gilt die folgende Empfehlung für die tägliche Praxis:

Tag 1 - 7

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch 2 Tabletten gleichzeitig einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Für die nächsten 7 Tage sollte zusätzlich eine

Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, verwendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies bei der Placebo-Tablettenphase liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Tag 8 - 14

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch 2 Tabletten gleichzeitig einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche kontrazeptive Maßnahme erforderlich. Falls aber mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sind für 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen anzuraten.

Tag 15 - 24

Es besteht wegen der bevorstehenden Placebo-Tablettenphase das Risiko verringerter Zuverlässigkeit. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeplans kann jedoch trotzdem verhindert werden, dass der Empfängnischutz verringert ist. Wird eine der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den vorangegangenen 7 Tagen regelmäßig erfolgte. Andernfalls sollte die erste der beiden Einnahmemöglichkeiten befolgt und während der nächsten 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

1. Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch 2 Tabletten gleichzeitig einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden, bis alle wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe müssen weggeworfen werden. Dann muss sofort mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Das Auftreten einer Entzugsblutung ist unwahrscheinlich bis zum Ende des wirkstoffhaltigen Tablettenabschnitts der zweiten Packung, aber es kann an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.
2. Die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Packung kann auch abgebrochen werden. In diesem Fall sollten die Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe für bis zu 4 Tage eingenommen werden, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach sollte mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Wenn die Einnahme vergessen wurde und in der Placebo-Tablettenphase keine Entzugsblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen:

Im Falle von schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhoe) ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche kontrazeptive Methoden sollten angewendet werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme sollte schnellstmöglich eine neue (Ersatz-) Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Tabletteneinnahmezeit genommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden verstrichen sind, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2 „Vergessene Tabletteneinnahme“. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Zum Verschieben einer Menstruationsblutung sollte die Einnahme von Varianta aus einer anderen Blisterpackung fortgesetzt werden, ohne die Placebo-Tabletten aus der aktuellen Packung einzunehmen. Die Menstruationsblutung kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten in der zweiten Packung verschoben werden. Während der Verlängerung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebo-Tablettenphase wird Varianta wieder wie gewohnt eingenommen.

Zum Verschieben der Menstruationsblutung auf einen anderen Wochentag kann die bevorstehende Placebo-Tablettenphase beliebig verkürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger treten während der Einnahme der nächsten Packung Schmier- und Durchbruchblutungen auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Anwenderinnen

Varianta ist nach der Menopause nicht indiziert.

Eingeschränkte Leberfunktion

Varianta ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Varianta wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Bedingungen während der Anwendung des KOK zum ersten Mal auftritt, ist das Präparat sofort abzusetzen.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bekannter oder vermuteter bösartiger Brusttumor;

- Endometriumkarzinom oder jede andere Art von bekanntem oder vermutetem estrogenabhängigem Tumor;
- Leberadenom oder –karzinom, schwere Lebererkrankung bis zur Wiederherstellung der normalen Leberfunktion;
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen;
- Genitalblutungen ohne Diagnosestellung;
- Pankreatitis oder Pankreatitis in der Anamnese im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie;

Varianta ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Varianta 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 Varianta beendet werden sollte.

Kreislaufstörungen

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. Andere Arzneimittel, wie Varianta, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. 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 Varianta, 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).

Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Gestoden-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

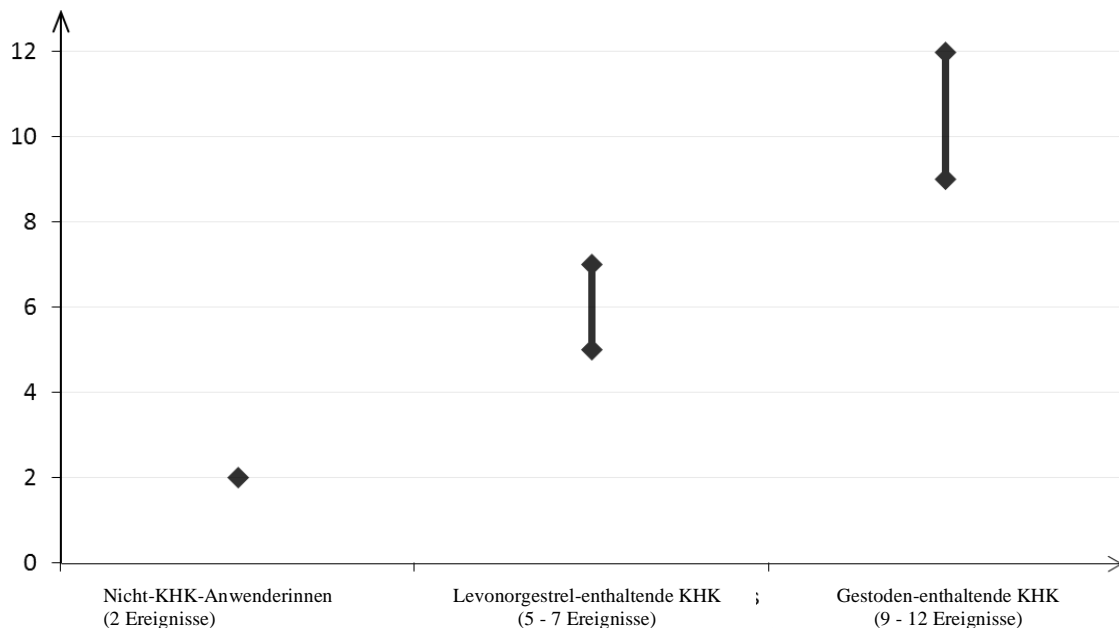
VTE verlaufen in 1 - 2 % der Fälle tödlich.

¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

² 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

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

Anzahl an VTE-Ereignissen



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).

Varianta 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/m ²)	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	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 Varianta nicht vorab abgesetzt wurde.
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.	
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, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
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 „Fertilität, 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). Varianta 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-Verhältnisses 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 erythematoses.

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 weisen 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.

Gynäkologische Tumoren

Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von KOK (> 5 Jahre) hin, aber es besteht nach wie vor Uneinigkeit darüber, inwieweit andere Variablen, wie z. B. Sexualverhalten und andere Faktoren, wie z. B. humane Papillomaviren (HPV), dazu beitragen.

In einer Metaanalyse von 54 internationalen Studien wurde berichtet, dass das relative Risiko einer Brustkrebsdiagnose bei Frauen, die ein Kombinationspräparat anwenden, leicht erhöht ist (RR = 1,24). Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach Ende der Anwendung des KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl Brustkrebsdiagnosen bei Frauen, die zurzeit ein KOK anwenden oder bis vor kurzem angewendet haben, im Vergleich zum Gesamtbrustkrebsrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise für einen Kausalzusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei Anwenderinnen von KOK, auf die biologischen Wirkungen der KOK oder auf eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Die bei Frauen, die schon einmal ein KOK eingenommen haben, diagnostizierten Brustkrebsfälle sind in der Regel klinisch weniger weit fortgeschritten als Krebsfälle bei Frauen, die noch nie ein KHK eingenommen haben. Bei Einnahme von höherdosierten KOK (0,05 mg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom verringert. Es ist noch nicht erwiesen, ob dies auch auf KOK mit geringerer Dosis zutrifft.

Lebertumoren

Es gibt seltene Berichte über gutartige Lebertumoren und noch seltenere Berichte über maligne Lebertumoren bei Anwenderinnen von oralen Kombinationspräparaten. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen.

Kopfschmerzen

Bei Einsetzen oder Verschlimmerung von Migräneanfällen oder bei Einsetzen von ungewöhnlichen, wiederkehrenden, anhaltenden oder starken Kopfschmerzen muss die Behandlung sofort abgebrochen und nach der Ursache gesucht werden.

Weitere Angaben

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie kann unter der Einnahme von KOK das Risiko für Pankreatitis erhöht sein.

Obwohl bei vielen Frauen unter KOK geringe Blutdruckanstiege berichtet wurden, sind klinisch relevante Anstiege selten. Sofortiges Absetzen des KOK ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Wenn während der Anwendung eines KOK bei vorbestehender Hypertonie konstant erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wo es angezeigt erscheint, kann die Einnahme des KOK fortgesetzt werden, wenn unter einer antihypertensiven Therapie wieder normale Blutdruckwerte erreicht werden.

Die folgenden Krankheiten können sowohl während einer Schwangerschaft als auch während der Anwendung eines KOK auftreten oder ungünstig beeinflusst werden, doch lassen die verfügbaren Daten keine eindeutigen Schlüsse auf einen Kausalzusammenhang mit der Anwendung eines KOK zu: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer

Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham Chorea; Herpes gestationis; Hörverlust im Zusammenhang mit Otosklerose.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können den Abbruch von KOK notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisieren. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz haben können, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) einnehmen, das Therapieschema ändern sollten. Diabetikerinnen sollten aber insbesondere in den frühen Stadien der KOK-Einnahme sorgfältig beobachtet werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von KOK wurde eine Verschlimmerung einer endogenen Depression, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Gelegentlich kann ein Chloasma auftreten; speziell bei Frauen, die ein Chloasma gravidarum hatten. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten Sonnenlicht oder ultraviolette Strahlung während der Einnahme von KOK meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Varianta 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 Varianta 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 Wirksamkeit von KOK kann beispielsweise durch vergessene Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) verringert werden.

Verringerte Zykluskontrolle

Bei allen KOK können insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) auftreten. Deshalb ist eine Beurteilung von unregelmäßigen Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. drei Zyklen sinnvoll.

Wenn unregelmäßige Blutungen anhalten oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sind nicht-hormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und es sollten angemessene diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um Tumorerkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Diese können auch eine Kürettage beinhalten.

Bei einigen Frauen tritt während der Placebo-Tablettenphase keine Entzugsblutung auf. Wenn das KOK entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist die

Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gering. Wenn das KOK aber vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss eine Schwangerschaft vor der weiteren Einnahme des KOK ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile

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

Die Placebo-Tablette enthält Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb müssen Varianta-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Varianta wieder begonnen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Varianta

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

Handhabung

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

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sind die wirkstofffreien Tabletten zu verwerfen und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

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

In der Literatur wurden folgende Wechselwirkungen berichtet.

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

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

Risiko verringerter kontrazeptiver Wirksamkeit während der Behandlung und für einen Zyklus nach Unterbrechung der Behandlung mit Modafinil.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:

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

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

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren):

Die klinische Relevanz von potenziellen Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist weiterhin unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Hemmer kann die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder des Progestins oder beider Stoffe erhöhen.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben bei jeweils gleichzeitiger Einnahme mit einem KOK, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, eine 1,4 bis 1,6-fache Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol gezeigt.

Wirkungen von Varianta auf andere Arzneimittel

KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten deuten darauf hin, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder mäßigen (z. B. Tizanidin) Anstieg deren Plasmakonzentrationen kommt.

Labortests

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Varianta ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Im Gegensatz zu Diethylstilbestrol haben die Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer Studien gezeigt, dass das Risiko für Fehlbildungen bei alleiniger Verabreichung von Estrogenen oder in Kombination zu Beginn einer Schwangerschaft zurzeit klinisch nicht relevant.

Ferner sollten die Risiken einer Geschlechtsdifferenzierung des Fötus (insbesondere weiblicher Föten), die im Zusammenhang mit älteren stark androgenen Gestagenen beschrieben wurden, nicht auf

die derzeitigen Gestagene (wie das vorliegende Arzneimittel), die weniger oder überhaupt nicht androgen sind, übertragen werden.

Bei Auftreten einer Schwangerschaft während der Einnahme von Estrogen + Gestagen ist deshalb kein Abbruch notwendig.

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

Stillzeit

Die Laktation kann von KOK beeinflusst werden, weil sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können.

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Stillzeit wird nicht empfohlen, weil Estrogen und Gestagen in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können einen Einfluss auf das Kind haben. Wenn die Anwenderin stillen will, sollte ihr eine andere Verhütungsmethode empfohlen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit oralen Kombinationspillen beobachtet:

Schwerwiegende Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4.

Die Einnahme jeder Art von oralem Kombinationspräparat erhöht das Risiko für venöse Thromboembolie. Informationen zum Risiko nach Art des oralen Kombinationspräparats und zum Risiko für arterielle Thromboembolie siehe Abschnitt 4.4.

In klinischen Studien wurde bei 15 % der Patienten Amenorrhoe beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen, die von den Patienten in klinischen Phase-III-Studien und in der Anwendungsbeobachtung berichtet wurde, waren Kopfschmerzen, Migräne, Blutungen und Schmierblutungen.

Es wurden auch andere Nebenwirkungen während der Behandlung mit oralen Kombinationspillen beobachtet:

Systemorgan- klasse	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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschließlich vaginale Candidiasis				
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)				Leberadenom, hepatozelluläre s Karzinom	

Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit sehr seltenen Fällen von Urtikaria, Angioödem, Kreislaufversagen, Atemversagen	Verstärkter systemischer Lupus erythematoses	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verringerter oder vermehrter Appetit, abnormale Lipide, einschließlich Hypertriglyzeridämie	Glucoseintoleranz	Verstärkte Porphyrurie	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression, Libidostörungen				
Erkrankungen des Nervensystems	Angst, Vertigo, Kopfschmerzen			Verstärkte Chorea	
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit	Optikus-Neuritis, retinale vaskuläre Thrombose	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Migräne	venöse Thromboembolie oder arterielle Thromboembolie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen.	Bauchkrämpfe, Schwellung		Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatischer Ikterus	Cholelithiasis, Cholestase*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne	Hautausschlag, Chloasma (Melasma) mit Risiko für Persistenz, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämolytisch-urämisches Syndrom	

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Druckempfindlichkeit der Brust, Brustsekret, Dysmenorrhoe, Vaginalsekret, abnormaler Menstruationszyklus, Ektropion				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention/Ödem				
Untersuchungen	Gewichtszunahme oder -abnahme				

*Orale Kombinationspillen können vorbestehende Cholelithiasis und Cholestase verschlimmern.

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.

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

4.9 Überdosierung

Nach Einnahme von großen Dosen oraler Kombinationspillen wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen berichtet. Die allgemeine Erfahrung mit oralen Kombinationspillen zeigt, dass in solchen Fällen wahrscheinlich die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit und Erbrechen und bei jungen Frauen leichte Vaginalblutungen.

Es gibt kein Antidot und die Behandlung hat rein symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA10

Monophasische orale Kombinationspräparate.

Unkorrigierter Pearl Index: 0,24 (21 521 Zyklen) KI 95 % [0,04; 0,57]

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Varianta ist auf die komplementäre Wirkungen zurückzuführen:

- Auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch Hemmung der Ovulation,
- Auf die Zervikalschleimhaut, indem diese für die Migration von Spermatozoiden impermeabel gemacht wird,
- Auf das Endometrium, indem Nidation verhindert wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Verabreichung schnell und vollständig resorbiert. Nach Verabreichung von 15 µg werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma von 30 pg/ml 1 bis 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Ethinylestradiol durchläuft in der Leber einen wichtigen First-Pass-Effekt, wobei es zwischen verschiedenen Personen starke Schwankungen gibt. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 45 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 15 l/kg und die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 98 %. Ethinylestradiol induziert die Lebersynthese von SHBG und CBG. Während der Behandlung mit 15 µg Ethinylestradiol nimmt die Plasmakonzentration von SHBG von 86 auf ca. 200 nmol/l zu.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (die Plasmaclearance der Metaboliten beträgt ca. 10 ml/min/kg). Die Metaboliten werden mit dem Urin (40 %) und Fäzes (60 %) ausgeschieden.

Elimination

Die Clearance-Halbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt ca. 15 Stunden. Nur ein kleiner Teil von Ethinylestradiol wird in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden im Verhältnis 4:6 mit dem Urin und der Galle ausgeschieden.

Steady-State

Das Gleichgewicht wird während der zweiten Hälfte der Behandlung hergestellt und es findet eine Akkumulation der Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol um den Faktor 1,4 bis 2,1 statt.

Gestoden

Resorption

Gestoden wird nach oraler Verabreichung schnell und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 100 %. Nach einer einmaligen oralen Dosis von 60 µg wird der Plasmaspitzenwert von 2 ng/ml ungefähr innerhalb 1 Stunde erreicht. Die Plasmakonzentrationen hängen stark von den SHB—Konzentrationen ab.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 1,4 l/kg nach Einnahme einer einmaligen Dosis von 60 µg. Gestoden wird zu 30 % an Plasmaalbumin und zu 50-70 % an SHBG gebunden.

Biotransformation

Gestoden wird vollständig metabolisiert. Die metabolische Clearancerate beträgt ca. 0,8 ml/min/kg nach einer einmaligen Dosis von 60 µg. Nichtaktive Metaboliten werden mit dem Urin (60 %) und Fäzes (40 %) ausgeschieden.

Elimination

Die scheinbare Clearance-Halbwertszeit beträgt ca. 13 Stunden. Sie ist auf 20 Stunden verlängert, wenn Gestoden gleichzeitig mit Ethinylestradiol verabreicht wird.

Steady-State

Nach wiederholter Verabreichung der Kombination von Gestoden/Ethinylestradiol steigen die Plasmakonzentrationen um den Faktor 2 bis 4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien zu jeder Verbindung und ihrem Zusammenhang wurden durchgeführt. Toxizitätsstudien an Tieren zeigen kein Risiko für akute sekundäre Manifestationen bei einer versehentlich eingenommenen Überdosis.

In Studien zur allgemeinen Verträglichkeit bei wiederholter Verabreichung wurden keine Wirkungen beobachtet, die auf ein unerwartetes Risiko für den Menschen hinweisen.

Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit wiederholter Verabreichung zeigen kein karzinogenes Potenzial. Es muss allerdings bedacht werden, dass Sexualsteroidoide die Entstehung von bestimmten Geweben in hormonabhängigen Tumoren fördern können.

Teratogene Studien zeigen kein besonderes Risiko bei korrekter Anwendung von Estrogen/Progesteron-Kombinationspräparaten; es ist jedoch zwingend notwendig die Behandlung bei versehentlicher Einnahme zu Beginn einer Schwangerschaft sofort abzubrechen.

Mutagenitätsstudien zeigen kein mutagenes Potenzial für Ethinylestradiol und Gestoden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern (wirkstoffhaltige Tablette)

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Polacrillin-Kalium
Magnesiumstearat

Filmüberzug (wirkstoffhaltige Tablette) – Opadry II Gelb 31K32378

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Chinolingelb (E 104)

Tablettenkern (Placebo)

Mikrokristalline Cellulose
Wasserfreie Lactose
Vorverkleisterte Maisstärke
Magnesiumstearat
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid

Filmüberzug (Placebo) – Opadry II Grün 85F21389

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Indigotin (E 132)
Chinolingelb (E 104)
Eisenoxid Schwarz (E 172)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Varianta 15 Mikrogramm/60 Mikrogramm Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus transparentem PVC und Aluminiumfolie verpackt. Jede Blisterpackung befindet sich in einem beschichteten Aluminiumbeutel. Die Blisterpackungen in den Beuteln befinden sich in einer Faltschachtel, zusammen mit der Packungsbeilage, einem Etui zur Aufbewahrung und den Klebeetiketten mit den Wochentagen.

Packungsgrößen:

1×24+4 Filmtabletten

3×24+4 Filmtabletten

6×24+4 Filmtabletten

13×24+4 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-30481

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juni 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

09.03.2023.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig