

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Liana-ratiopharm®

0,10 mg/0,02 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,10 mg Levonorgestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Lactose (89 mg/Tablette), (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Soja), Allurarot AC (E 129)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Tabletten sind pinkfarben und rund.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, *Liana-ratiopharm®* 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 *Liana-ratiopharm®* mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KOK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einnahme von *Liana-ratiopharm®*

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit, bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit, in der Reihenfolge eingenommen werden, die auf der Blisterpackung angegeben ist. An 21 Tagen in Folge wird täglich 1 Tablette eingenommen. Mit der nächsten Packung wird jeweils nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen. Während der Einnahmepause kommt es gewöhnlich zu einer Abbruchblutung. Die Blutung setzt meist 2 bis 3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette ein und kann bis zum Beginn der nächsten Packung andauern.

Beginn der Einnahme von *Liana-ratiopharm®*

Keine vorherige Anwendung hormonaler Kontrazeptiva (im Vormonat)

Die erste Tablette wird an Tag 1 des natürlichen Monatszyklus der Frau (= erster Tag ihrer Menstruationsblutung) eingenommen.

Mit der Einnahme kann auch an den Tagen 2–5 begonnen werden; in diesem Fall wird jedoch die zusätzliche Anwendung einer Barriere Methode an den ersten 7 Tagen des ersten Zyklus empfohlen.

Umstellung von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (KOK, Vaginalring, transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von *Liana-ratiopharm®* soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens jedoch am Tag nach der üblichen Tablettenpause bzw. am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen hormonalen Kontrazeptivums. Falls ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster genutzt wurde, sollte die Frau mit der Einnahme von *Liana-ratiopharm®* bevorzugt am Tag der Entfernung beginnen, spätestens jedoch an dem Tag, an dem die nächste Anwendung erfolgen sollte.

Bei Umstellung von einem reinen Gestagen-Kontrazeptivum (Tabletten, Injektion, Implantat) oder einem Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von einer Minipille auf Liana-ratiopharm® kann an jedem beliebigen Tag (die Umstellung von einem Implantat oder einem IUS am Tag nach dessen Entfernung, die Umstellung von einem injizierbaren Kontrazeptivum an dem für die nächste Injektion vorgesehenen Termin) erfolgen, doch sollte in allen diesen Fällen die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme empfohlen werden.

Nach einer Fehlgeburt im ersten Trimenon (Frühabort)

Mit der Einnahme der Tabletten kann sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich.

Nach einer Entbindung oder einer Fehlgeburt im zweiten Trimenon (Spätabort)

Zur Einnahme während der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Mit der Tabletteneinnahme wird an Tag 21 bis 28 nach der Entbindung bzw. dem Spätabort begonnen. Bei späterem Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode erforderlich. Wenn die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss vor Beginn der KOK-Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder das Einsetzen der nächsten Menstruationsblutung abgewartet werden.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Liana-ratiopharm® enthält die beiden Hormone in sehr geringer Dosierung; infolgedessen wird der Konzeptionsschutz beim Auslassen einer Tablette rasch beeinträchtigt.

Wird die Tablette mit einer Verspätung von **weniger als 12 Stunden** eingenommen, bleibt der Konzeptionsschutz voll erhalten. Die Frau sollte die Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, und die Tabletteneinnahme dann zum gewohnten Zeitpunkt fortsetzen.

Bei einer Verspätung von **mehr als 12 Stunden** ist der Konzeptionsschutz reduziert. In einem solchen Fall sind die folgenden beiden Grundregeln zu beachten:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Zur Erzielung einer ausreichenden Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse ist eine ununterbrochene 7-tägige Tabletteneinnahme erforderlich.

Dementsprechend kann für die tägliche Praxis folgende Empfehlung gegeben werden:

Woche 1

Die Frau sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, selbst wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten zur gleichen Zeit einnimmt. Danach setzt sie die Tabletteneinnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Zusätzlich sollte an den nächsten 7 Tagen eine Barrieremethode (z. B. ein Kondom) angewendet werden. Hatte die Frau in den 7 Tagen vor dem Auslassen einer Tablette Geschlechtsverkehr, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

Je mehr Tabletten ausgelassen wurden und je geringer der Abstand zwischen dem Auslassen und der regulären Tablettenpause ist, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2

Die Frau sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, selbst wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten zur gleichen Zeit einnimmt. Danach setzt sie die Tabletteneinnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Wenn die Frau ihre Tabletten in den 7 Tagen vor dem ersten Auslassen einer Tablette korrekt eingenommen hat, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Hat sie die Tabletten nicht korrekt eingenommen oder wurde mehr als eine Tablette ausgelassen, ist die Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Vorsichtsmaßnahmen an den folgenden 7 Tagen zu empfehlen.

Woche 3

Wegen der bevorstehenden 7-tägigen Tablettenpause besteht das Risiko einer verminderten Zuverlässigkeit des Konzeptionsschutzes.

Jedoch kann die Verminderung des Konzeptionsschutzes durch Anpassung der Dosierung noch verhindert werden. Wenn der nachstehende Rat befolgt wird, sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen nicht erforderlich, vorausgesetzt, dass an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette alle Tabletten korrekt eingenommen wurden. Ist dies nicht der Fall, sollte die Frau entsprechend der ersten der beiden genannten Optionen vorgehen und ebenfalls in den nächsten 7 Tagen zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen anwenden.

1. Die Frau sollte die letzte versäumte Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, selbst wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten zur gleichen Zeit einnimmt. Danach setzt sie die Tabletteneinnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Mit der nächsten Packung wird begonnen, sobald die aktuelle Packung aufgebraucht ist, d.h. ohne Einnahmepause. In diesem Fall wird voraussichtlich bis zum Ende der zweiten Packung keine Abbruchblutung auftreten; es kann jedoch während der Tabletteneinnahme zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.

2. Es ist auch möglich, die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Packung abzubrechen. Die Frau muss dann eine Tablettenpause von 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Einnahme versäumt hat) einhalten und anschließend mit der nächsten Packung fortfahren.

Wenn die Frau mehrere Tabletten vergessen hat und in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung bekommt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig resorbiert; es sollten daher zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden.

Wenn das Erbrechen bzw. die Diarrhoe innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme einer Tablette auftritt, sollte die Frau so vorgehen, wie es beim Versäumen der Tabletteneinnahme empfohlen wurde. Will die Frau ihr gewohntes Einnahmeschema unverändert beibehalten, muss sie die zusätzlichen Tabletten einer anderen Packung entnehmen.

Verschieben des Termins der Periode und Veränderung des Wochentags des Periodenbeginns

Um den Eintritt einer Periode hinauszuzögern, sollte die Frau nach Beendigung der Tabletteneinnahme aus der aktuellen Packung sofort ohne Pause mit der nächsten Packung fortfahren. Die Periode kann beliebig lange, aber maximal bis zum Ende der zweiten Packung verschoben werden. In dieser Zeit kann es zu Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen kommen. Anschließend wird die reguläre Einnahme von *Liana-ratiopharm*® nach der üblichen 7-tägigen Tablettenpause wieder aufgenommen.

Um den Eintritt ihrer Perioden auf einen anderen Wochentag zu verlegen, kann die Frau die nächste Tablettenpause um beliebig viele Tage verkürzen. Je kürzer die Tablettenpause, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass keine Abbruchblutung eintritt und es während der Einnahme der zweiten Packung zu Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen kommt (wie beim Hinauszögern der Periode).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Liana-ratiopharm® darf nur nach der Menarche angewendet werden.

Ältere Patientinnen

Nicht zutreffend. *Liana-ratiopharm*® ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patientinnen mit Leberfunktionsstörung

Liana-ratiopharm® ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung

Liana-ratiopharm® wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Vorliegende Daten deuten nicht darauf hin, dass die Anwendung bei dieser Patientengruppe verändert werden muss.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Tritt eine der genannten Erkrankungen während der Anwendung eines KOK zum ersten Mal auf, muss die Einnahme des Arzneimittels sofort beendet 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 auf Grund 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 auf Grund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder frühere schwere Lebererkrankung, solange die Leberwerte sich nicht normalisiert haben
 - Bestehender oder früherer Lebertumor (gut- oder bösartig)
 - Bekanntes oder vermutetes Sexualhormon-abhängiges Malignom (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Brustdrüsen)
 - Unklare Vaginalblutung
 - Amenorrhö unbekannter Ursache
 - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - *Liana-ratiopharm*[®] ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir enthalten oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von *Liana-ratiopharm*[®] sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Im Falle einer Verschlimmerung oder einer Erstmanifestation einer/eines der genannten Krankheiten oder Risikofaktoren ist der Frau anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von *Liana-ratiopharm*[®] beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung aller kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KOK) erhöht das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Die Entscheidung, Levonorgestrel/Ethinylestradiol anzuwenden, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie versteht, dass ein Risiko für eine VTE bei Anwendung von Levonorgestrel/Ethinylestradiol besteht, 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 KOK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

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

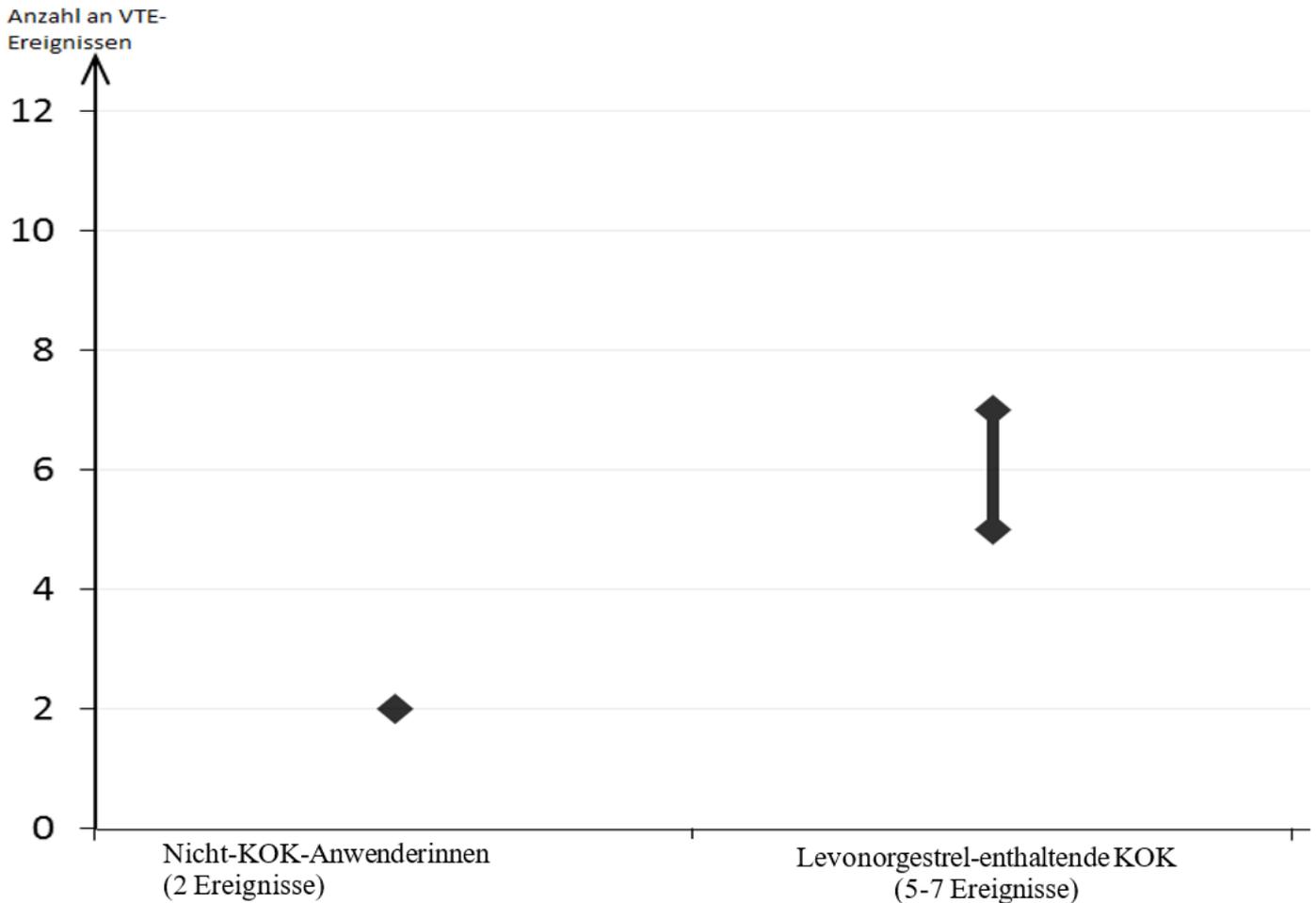
Ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KOK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

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

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

¹ Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KOK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10 000 Frauen



Außerordentlich selten wurde über Thrombosen in anderen Blutgefäßen, z. B. Venen oder Arterien der Leber, des Mesenteriums, der Nieren oder der Retina, bei Anwenderinnen von KOK berichtet.

Risikofaktoren für VTE

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

Levonorgestrel/Ethinylestradiol 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 KOK 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. |

| | |
|---|---|
| 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. | Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Levonorgestrel/Ethinylestradiol 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 KOK 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 zu „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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 KOK anwendet.

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 nahezu plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KOK 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 KOK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Levonorgestrel/Ethinylestradiol 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 in Betracht gezogen werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf ein KOK 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 KOK 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 KOK getroffen wird. |
| Migräne | Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KOK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein. |
| Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind. | Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes. |

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KOK 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 Erstickengefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Wegen der Teratogenität der Antikoagulantientherapie (Kumarinen) ist auf eine geeignete alternative Verhütungsmethode umzusteigen.

Tumoren

Einige epidemiologische Studien ergaben ein erhöhtes Risiko für Zervix-Karzinome bei langjährigen KOK-Anwenderinnen, doch besteht weiterhin Uneinigkeit darüber, inwieweit dieser Befund auf Störeffekte durch das Sexualverhalten oder andere Faktoren wie z. B. das humane Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Meta-Analyse von 54 epidemiologischen Studien zeigte, dass während der Einnahme eines KOK ein leicht erhöhtes relatives Risiko für die Diagnose Brustkrebs besteht (RR = 1,24). Dieses zusätzliche Risiko verschwindet allmählich im Laufe von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Anwendung. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 nur selten auftritt, ist die Zahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei aktuellen und früheren KOK-Anwenderinnen im Verhältnis zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen.

Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei KOK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von KOK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

Über seltene Fälle von gutartigen, und noch seltenere Fälle von bösartigen Lebertumoren bei KOK-Anwenderinnen wurde berichtet. In einzelnen Fällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung bei KOK-Anwenderinnen sollten differenzialdiagnostisch auch an einen Lebertumor denken lassen.

Weitere Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder einschlägiger Familienanamnese ist während der Anwendung eines KOK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht.

Zwar wurde bei vielen KOK-Anwenderinnen ein geringer Anstieg des Blutdrucks beobachtet, doch kommt es nur selten zu einer klinisch relevanten Blutdrucksteigerung. Nur in diesen seltenen Fällen ist die sofortige Beendigung der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Eine systematische Korrelation zwischen KOK-Anwendung und klinisch relevanter Hypertonie ist nicht nachgewiesen. Wenn bei einer KOK-Anwenderin mit vorbestehender Hypertonie konstant erhöhte oder signifikant gestiegene Blutdruckwerte auf eine antihypertensive Behandlung nicht ausreichend ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wo dies sinnvoll erscheint, kann die KOK-Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn sich mittels antihypertensiver Therapie normotone Werte erzielen lassen.

Über das Auftreten oder eine Verschlimmerung der folgenden Erkrankungen sowohl während der Schwangerschaft als auch während der Einnahme von KOK wurde berichtet, ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung wurde jedoch nicht eindeutig nachgewiesen: cholestatisch bedingter Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches Urämiesyndrom, Chorea minor (Sydenham), Herpes gestationis und Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Anwendung bis zur Normalisierung der Leberwerte erforderlich machen. Ein erneutes Auftreten von cholestatischem Ikterus und/oder Cholestase-bedingtem Pruritus, nachdem diese Beschwerden bereits früher während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von Sexualhormonen aufgetreten sind, macht die Beendigung der KOK-Anwendung erforderlich.

KOK haben zwar Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz, doch liegen keine Hinweise darauf vor, dass bei Diabetikerinnen, die ein niedrig dosiertes KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, das Therapieschema verändert werden müsste. Jedoch sollten Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der Frühphase der KOK-Anwendung.

Über eine Verschlechterung des Zustands bei Frauen mit endogenen Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa während der Anwendung von KOK wurde berichtet.

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

Gelegentlich tritt ein Chloasma auf, insbesondere bei Frauen mit einem Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit Chloasma-Neigung sollten während der Anwendung von KOK eine Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultraviolettem Licht meiden.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Ärztliche Untersuchung/Konsultation

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Kontrazeption mit *Liana-ratiopharm[®]* muss eine vollständige medizinische Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, bei der sich der Arzt von den Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) leiten lässt. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von *Liana-ratiopharm[®]* im Vergleich zu anderen KOK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Frau sollte auch angehalten werden, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und die darin enthaltenen Empfehlungen zu befolgen. Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollten sich an den etablierten Praxisrichtlinien orientieren und diese dem Einzelfall anpassen.

Die Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Reduzierte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann durch das Auslassen von Tabletten, durch Erbrechen oder Diarrhoe sowie durch bestimmte Begleitmedikamente beeinträchtigt werden.

Verminderte Zykluskontrolle

Bei allen KOK können irreguläre Blutungen (Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen) auftreten, insbesondere während der ersten Anwendungsmonate. Die Abklärung eventueller irregulärer Blutungen ist daher erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll. Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von *Liana-ratiopharm*® wurde in den ersten 6 Monaten der Anwendung von Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) berichtet.

Wenn irreguläre Blutungen persistieren oder nach einer Phase mit regelmäßigen Zyklen auftreten, sollte an nicht-hormonale Ursachen gedacht werden und eine ausreichende diagnostische Abklärung erfolgen, um ein Malignom sowie eine Schwangerschaft auszuschließen. Zu den erforderlichen Maßnahmen kann eine Curettage gehören.

Bei manchen Frauen tritt in der Tablettenpause keine Abbruchblutung auf. Wenn das KOK vorschriftsmäßig (siehe Abschnitt 4.2) eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn jedoch das KOK vor dem ersten Ausbleiben der Abbruchblutung nicht entsprechend den Anweisungen eingenommen wurde, oder wenn zwei Abbruchblutungen ausbleiben, muss vor der weiteren KOK-Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile:

Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Allurarot AC (E 129)

Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf *Liana-ratiopharm*®

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln vorkommen, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Vorgehensweise

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zu dem KOK eine Barrieremethode oder eine sonstige Kontrazeptionsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Gabe sowie für 28 Tage nach Absetzen der Behandlung angewendet werden. Wenn die Begleitmedikation andauert, die Tabletten in der KOK-Packung aber bereits verbraucht sind, sollte sofort ohne die übliche Tablettenpause mit der Einnahme der nächsten KOK-Packung begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Frauen, die eine Langzeitbehandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen erhalten, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Reduzierte Resorption: Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, wie z. B. Metoclopramid, können die Resorption von Hormonen verringern.

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

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

Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungen auf die Clearance von KOK, wie z. B.:

Viele HIV/HCV-Protease-Inhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren können bei gleichzeitiger Verabreichung die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein. Daher sollten die jeweiligen Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und alle damit verbundenen Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifelsfall sollten Frauen während einer Therapie mit Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren eine zusätzliche kontrazeptive Barrieremethode anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK reduzieren (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz potenzieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Estrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Anwendung mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4- bis 1,6-Fache ansteigt.

Einfluss von KOK auf andere Arzneimittel

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

KOK können Auswirkungen auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel haben. Über erhöhte Plasmakonzentrationen von Ciclosporin bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK wurde berichtet. Es wurde nachgewiesen, dass KOK den Abbau von Lamotrigin induzieren, so dass dessen Plasmakonzentration auf subtherapeutische Werte absinkt.

Klinische Daten deuten darauf hin, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung der jeweiligen Plasmakonzentration führt.

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 hormonale Kontrazeptiva (KOK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwenderinnen von *Liana-ratiopharm*® müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z. B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonale Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimittelkombinationen gestartet wird. *Liana-ratiopharm*® kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittelkombinationen beendet wurde, wieder angewendet werden.

Andere Formen von Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, so z. B. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmaspiegel von (Carrier-)Proteinen (z. B. Kortikosteroid-bindendes Globulin und die Lipid-/Lipoproteinfraktionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die Parameter von Blutgerinnung und Fibrinolyse. Die Veränderungen bewegen sich jedoch im Allgemeinen innerhalb des Normbereichs des Labors.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Liana-ratiopharm® ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn die Frau während der Anwendung von *Liana-ratiopharm*® schwanger wird, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden.

In den meisten epidemiologischen Studien wurde jedoch weder ein erhöhtes Risiko für angeborene Defekte bei Kindern von Frauen, die vor ihrer Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch für irgendwelche teratogenen Wirkungen bei unbeabsichtigter Einnahme oraler Kontrazeptiva während der Frühschwangerschaft festgestellt.

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

Das Stillen wird durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva beeinflusst, weil diese die Menge und Zusammensetzung der Muttermilch verändern. Bis zum Abstillen wird deshalb grundsätzlich die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva nicht empfohlen. Geringe Mengen der darin enthaltenen Steroide und/oder deren Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Diese Mengen können Auswirkungen auf das Kind haben.

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

Liana-ratiopharm® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von *Liana-ratiopharm*® sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Druckempfindlichkeit der Brust. Diese treten bei $\geq 1\%$ bis $< 10\%$ der Anwenderinnen auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle und venöse Thromboembolie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gruppiert. Die Häufigkeitsgruppen sind nach folgender Konvention definiert: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Über die folgenden Nebenwirkungen bei Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva einschließlich *Liana-ratiopharm*® wurde berichtet:

| Systemorganklasse | Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen | | | |
|---|--|--|--|---|
| | Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) | Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeitsreaktionen | Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Flüssigkeitsretention | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | Depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen | Libidominderung | Libidosteigerung | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Migräne | | |
| Augenerkrankungen | | | Unverträglichkeit für Kontaktlinsen | |
| Gefäßerkrankungen | | | Arterielle Thromboembolie (ATE), Venöse Thromboembolie (VTE) | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit, Bauchschmerzen | Erbrechen, Diarrhoe | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | Transaminasen erhöht |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | Exanthem, Urtikaria | Erythema nodosum, Erythema multiforme | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Druckempfindlichkeit der Brust, Brustschmerzen | Vergrößerung der Brust | Absonderungen aus der Brust, vaginaler Ausfluss | |
| Untersuchungen | Gewichtszunahme | | Gewichtsabnahme | |

(3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Soja) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Allurarot AC (E 129) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KOK 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.

Nebenwirkungen mit sehr geringer Häufigkeit oder verspätet einsetzenden Symptomen, die im Zusammenhang mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva berichtet wurden, sind nachfolgend aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4):

Tumoren

- Die Häufigkeit der Diagnose Brustkrebs ist unter KOK-Anwenderinnen leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.
- Lebertumoren (benigne und maligne)

Andere Erkrankungen

- Erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie
- Hypertonie
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht geklärt ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrurie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust
- Leberfunktionsstörungen
- Veränderungen der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

Wechselwirkungen

Als Folge von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) können Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen einer Überdosierung vor. Als mögliche Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen und Entzugsblutungen zu erwarten. Entzugsblutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt keine Antidota; die Behandlung ist symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Die kontrazeptive Wirkung der KOK beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Verhinderung des Eisprungs und Veränderungen des Zervixschleims.

An klinischen Studien hierzu nahmen 2 498 Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren teil. Anhand der Ergebnisse dieser Studien wurde für 15 026 Behandlungszyklen ein Pearl Index von insgesamt 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,30–1,36) ermittelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die maximalen Serumkonzentrationen von ca. 2,3 ng/ml werden etwa 1,3 Stunden nach der Einnahme einer *Liana-ratiopharm*® Tablette erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Verteilung

Levonorgestrel wird an Serumalbumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der gesamten Serumkonzentration des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor, ca. 65 % werden spezifisch an SHBG und ca. 35 % unspezifisch an Albumin gebunden. Der Ethinylestradiol-induzierte Anstieg der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel auf die verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des Bindungsproteins führt zu einer Zunahme der SHBG-gebundenen und einer Abnahme der Albumin-gebundenen Fraktion. Das apparente Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer Einmaldosis 129 Liter.

Biotransformation

Levonorgestrel (LNG) wird weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Metabolisierungswege sind die Reduktion der Δ^4 -3-Oxo-Gruppe und Hydroxilierungen an den Positionen 2 α , 1 β und 16 β , gefolgt von Konjugation. Zudem ist CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von LNG beteiligt, allerdings deuten *In-vitro*-Daten darauf hin, dass dieser Metabolisierungsweg weniger relevant ist als Reduktion und Konjugation. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Serum beträgt ca. 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Die Elimination von Levonorgestrel aus dem Serum erfolgt in zwei Phasen. Die terminale Phase ist gekennzeichnet durch eine Halbwertszeit von rund 25 Stunden. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden ungefähr im Verhältnis 1:1 mit dem Urin und der Galle (den Fäzes) ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung der Metaboliten beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Unter kontinuierlicher Anwendung von *Liana-ratiopharm*® steigt der Serumspiegel von Levonorgestrel ungefähr auf das Dreifache und erreicht in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus Steady-state-Bedingungen. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird durch den SHBG-Spiegel im Serum beeinflusst; dieser ist während einer Behandlung mit Estradiol auf das 1,5–1,6-Fache erhöht. Infolgedessen sind die Clearance-Rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen im Steady state leicht reduziert (0,7 ml/min/kg bzw. ca. 100 Liter).

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 50 pg/ml werden ca. 1–2 Stunden nach Einnahme einer *Liana-ratiopharm*® Tablette erreicht. Während der Resorption und des First-Pass-Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45 % führt (interindividuelle Schwankung etwa 20–65 %).

Verteilung

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

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einem erheblichen enteralen und hepatischen First-Pass-Metabolismus. Ethinylestradiol und seine oxidativen Metaboliten werden hauptsächlich konjugiert mit Glucuronid oder Sulfat. Die metabolische Clearance-Rate wird mit ungefähr 2,3–7 ml/min/kg angegeben.

Ethinylestradiol ist *in vitro* ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein mechanismusbasierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

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 Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Nach der kontinuierlichen Anwendung von *Liana-ratiopharm*® steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum etwa auf das Zweifache. Auf Grund der variablen Halbwertszeit der terminalen Phase in der Serum-Clearance und der täglichen Verabreichung werden die Steady-state-Bedingungen nach etwa 1 Woche erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, kanzerogenes Potenzial und Reproduktionstoxizität) ergaben keine anderen Wirkungen als diejenigen, die sich durch das bekannte Hormonprofil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel erklären lassen.

Jedoch sollte man nicht vergessen, dass Sexualsteroiden das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Povidon K-30
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Opadry II Pink:
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Allurarot AC (E 129)
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Soja)
Eisen(III)-oxid (E172)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

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

Blisterpackung aus Aluminium-Durchdrückfolie und PVC/PVDC-Film.

Das Präparat ist in Schachteln mit 1, 3 und 6 Blisterpackungen erhältlich; jede Blisterpackung enthält 21 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

73625.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Liana-ratiopharm*® Filmtabletten wurde im Jahr 2007 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 34 Probandinnen im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Tab. 1: Pharmakokinetische Parameter von Ethinylestradiol nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten *Liana-ratiopharm*® Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

| | <i>Liana-ratiopharm</i> ® Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|--------------------------|--|-------------------------------|
| C _{max} [pg/ml] | 115,4 ± 49,7 | 114,3 ± 48,4 |
| t _{max} [h] | 1,196 ± 0,297 | 1,345 ± 0,486 |
| AUC [h x pg/ml] | 1099,5 ± 330,0 | 1094,1 ± 385,6 |

Tab. 2: Pharmakokinetische Parameter von Levonorgestrel nach Einmalgabe von 2 überzogenen Tabletten *Liana-ratiopharm*® Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

| | <i>Liana-ratiopharm</i> ® Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|--------------------------|--|-------------------------------|
| C _{max} [ng/ml] | 4941,4 ± 1892,9 | 5706,9 ± 2089,7 |
| t _{max} [h] | 1,156 ± 0,374 | 1,205 ± 0,506 |
| AUC [h x ng/ml] | 69335,33 ± 5339,2 | 70520,9 ± 36310,4 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

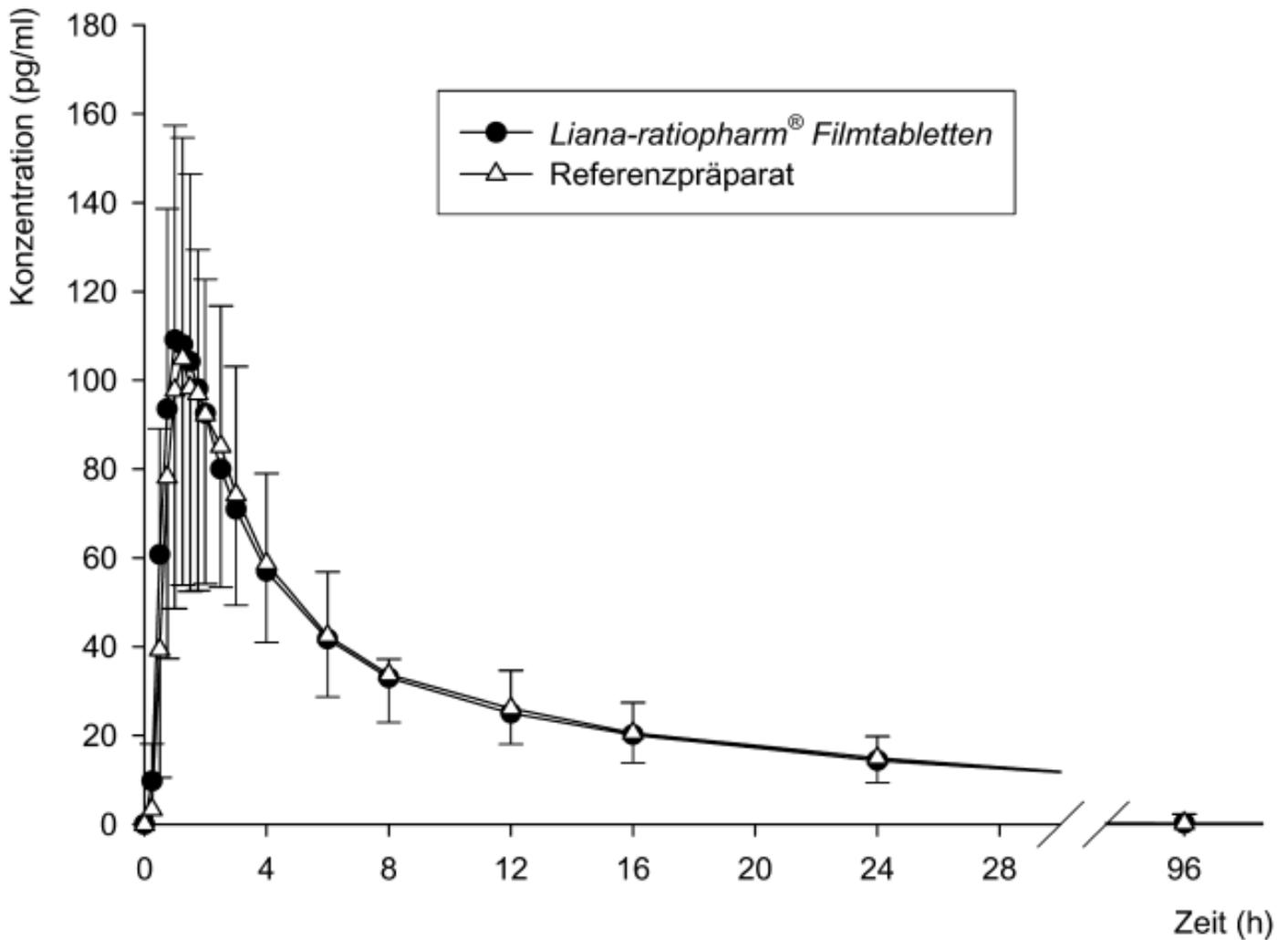


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ethinylestradiol nach Einmalgabe von 2 *Liana-ratiopharm[®] Filmtabletten*.

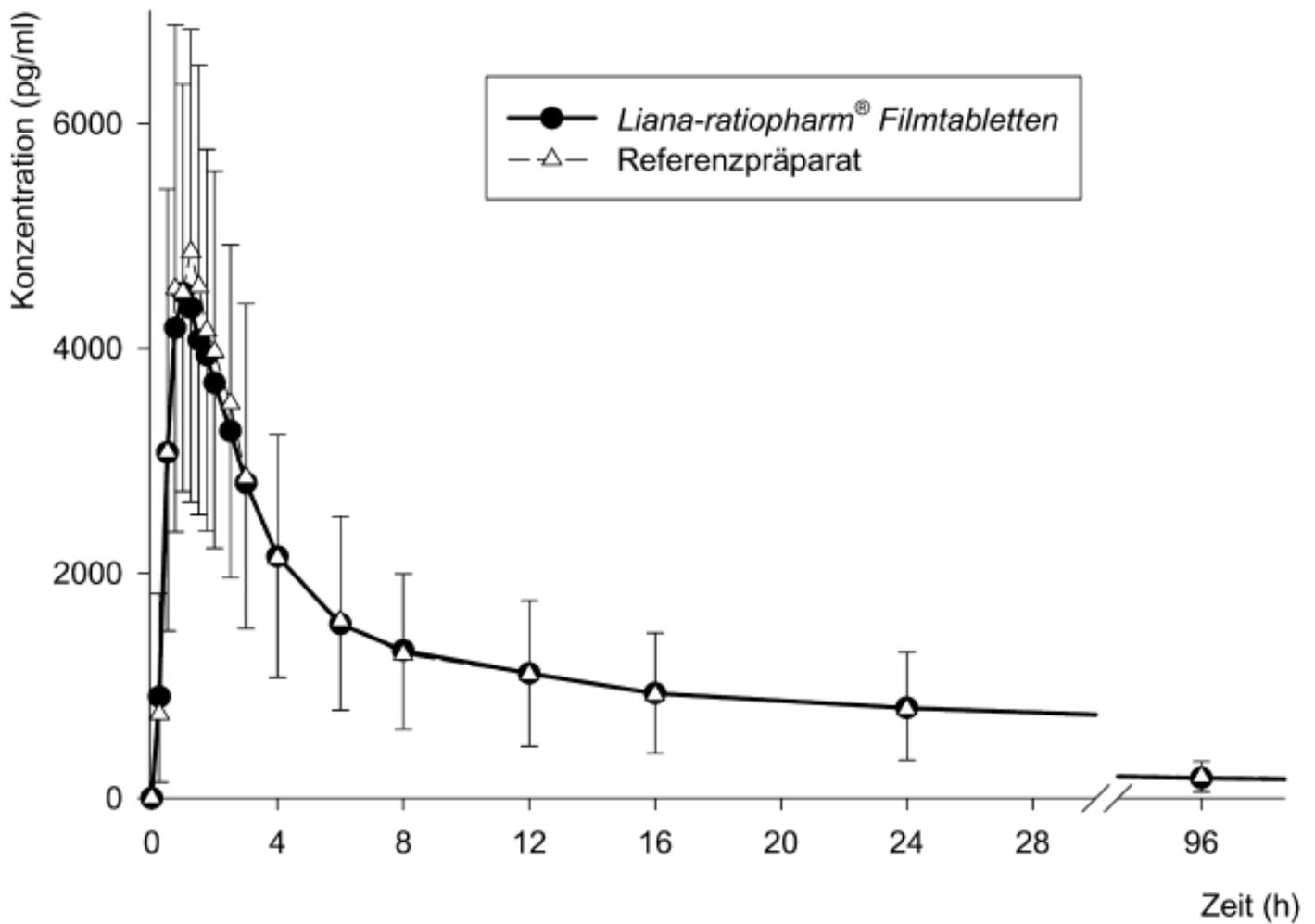


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Levonorgestrel nach Einmalgabe von 2 *Liana-ratiopharm*® Filmtabletten.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Liana-ratiopharm*® Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Ethinylestradiol 100,5 % und für Levonorgestrel 98,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.