

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Attempta-ratiopharm® 35

2 mg/0,035 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede überzogene Tablette enthält 2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat: 41,2 mg

Saccharose: 10,4 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Gelbliche, runde, bikonvexe Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Attempta-ratiopharm® 35 sollte erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen zur Aknetherapie angewendet werden.

Da es sich bei **Attempta-ratiopharm® 35** gleichzeitig um ein hormonales Kontrazeptivum handelt, darf es nicht in Kombination mit anderen hormonalen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ein weiteres hormonelles Kontrazeptivum darf nicht gleichzeitig angewendet werden, da dadurch die Patientin einer übermäßigen Hormonmenge ausgesetzt wird und dies für einen wirksamen Empfängnischutz nicht erforderlich ist. Frauen, die schwanger werden möchten, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dosierung

Attempta-ratiopharm® 35 sollte regelmäßig eingenommen werden, damit die therapeutische Wirksamkeit und der gewünschte Empfängnischutz gewährleistet sind. Das Dosierungsschema entspricht im Wesentlichen dem üblichen Einnahmeschema der meisten Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption. Daher gelten dieselben Regeln für die Dosierung. Die unregelmäßige Einnahme von **Attempta-ratiopharm® 35** kann zu Zwischenblutungen führen und die therapeutische Wirksamkeit vermindern und die kontrazeptive Zuverlässigkeit beeinträchtigen.

Die Tabletten müssen in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, erforderlichenfalls mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Jeweils 1 Tablette muss täglich über 21 aufeinander folgende Tage eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese setzt in der Regel 2-3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette ein und ist möglicherweise noch nicht beendet, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Attempta-ratiopharm[®] 35

Frauen, die im letzten Monat keine hormonalen Kontrazeptiva eingenommen haben

Mit der Tabletteneinnahme muss am 1. Tag des natürlichen Menstruationszyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.

Ein Beginn der Tabletteneinnahme ist auch an den Tagen 2 bis 5 der Blutung möglich, wobei während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode empfohlen wird.

Frauen, die amenorrhöisch sind, können an jedem beliebigen Tag mit der Therapie beginnen; in diesen Fällen ist der 1. Tag der Therapie mit dem 1. Zyklustag gleichzusetzen.

Umstellung von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Wenn bisher ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen wurde, sollte die Umstellung auf Attempta-ratiopharm[®] 35 vorzugsweise am 1. Tag nach der letzten Einnahme der wirkstoffhaltigen „Pille“ erfolgen, oder spätestens am 1. Tag nach dem einnahmefreien Intervall (nach Einnahme der Placebo-Tabletten des vorhergehenden oralen Kontrazeptivums).

Bei der vorherigen Anwendung eines Vaginalringes oder transdermalen Pflasters sollte die Anwenderin mit der Einnahme von Attempta-ratiopharm[®] 35 vorzugsweise am Tag der Entfernung des letzten Vaginalringes oder transdermalen Pflasters einer Packung beginnen, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem die nächste Anwendung erfolgen sollte.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungssystem (IUS)

Wenn bisher eine Minipille eingenommen wurde, kann die Umstellung zu einem beliebigen Zeitpunkt erfolgen (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In beiden Fällen sollte während der ersten 7 Tage der Einnahme eine zusätzliche nicht-hormonelle Verhütungsmaßnahme angewendet werden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme von Attempta-ratiopharm[®] 35 kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

Nach einer Entbindung oder einem Abort im 2. Trimenon

Hinweise für stillende Frauen, siehe Abschnitt 4.6.

Mit der Einnahme sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach der Entbindung oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist an den ersten 7 Tagen zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden. Hat in der Zwischenzeit bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte vor Behandlungsbeginn mit Attempta-ratiopharm[®] 35 eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Vergessene Einnahme

Wenn die Einnahme zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muss die Tablette **innerhalb von 12 Stunden** eingenommen werden. Die weiteren Tabletten sind zum gewohnten Zeitpunkt einzunehmen. Der Kontrazeptionsschutz ist nicht herabgesetzt.

Beim Überschreiten des üblichen Einnahmeabstands um **mehr als 12 Stunden** kann der Kontrazeptionsschutz in diesem Zyklus herabgesetzt sein.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten folgende 2 Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme sollte niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine ununterbrochene Einnahme über 7 Tage ist erforderlich, um die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse ausreichend zu unterdrücken.

Für die tägliche Praxis kann folgende Vorgehensweise empfohlen werden:

Woche 1

Die letzte vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme sollte dann zur gewohnten Zeit erfolgen. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Hat in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am regelmäßigen einnahmefreien Intervall lag, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2

Die letzte vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme sollte dann zur üblichen Zeit erfolgen. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine Anwendung zusätzlicher Verhütungsmittel erforderlich. Wenn dies nicht der Fall ist oder mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sollen in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Verhütungsmittel angewendet werden.

Woche 3

Die empfängnisverhütende Wirkung kann aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Einnahmeschemas kann jedoch die verminderte empfängnisverhütende Wirkung verhindert werden. Wird eine der beiden folgenden Vorgehensweisen angewendet, ist keine Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen erforderlich, sofern die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgte.

Wenn dies nicht der Fall ist, soll die erste der beiden Vorgehensweisen befolgt und zusätzliche Verhütungsmittel in den nächsten 7 Tagen angewendet werden.

1. Die letzte vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch wenn dadurch gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme sollte dann zur gewohnten Zeit erfolgen. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h., ohne Einhaltung des einnahmefreien Intervalls. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende der zweiten Blisterpackung zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Tabletteneinnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden. Die Anwenderin sollte dann ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde einhalten und anschließend die Einnahme der Tabletten aus einer neuen Blisterpackung fortsetzen.

Sollte es nach vergessener Tabletteneinnahme im nächsten einnahmefreien Intervall zu keiner Abbruchblutung kommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen kann die Resorption möglicherweise unvollständig sein und es sind zusätzliche Verhütungsmaßnahmen (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Onigo und der Temperaturmethode) erforderlich.

Bei Erbrechen und/oder Durchfall innerhalb von 3-4 Stunden nach Tabletteneinnahme ist die Vorgehensweise entsprechend des Abschnitts „Vergessene Einnahme“ anzuwenden. Wenn die Anwenderin das gewohnte Einnahmeschema beibehalten möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Packung einnehmen.

Ausbleiben der Menstruation

Wenn die Menstruation ausbleibt, soll die Anwendung des Arzneimittels bis zum sicheren Ausschluss einer Schwangerschaft unterbrochen werden.

Zwischenblutungen

Bei Auftreten von Zwischenblutungen ist die Einnahme von *Attempta-ratiopharm*® 35 nicht zu unterbrechen.

Schmierblutungen sistieren meist von selbst. Wenn dies nicht der Fall ist, kann für 4-5 Tage zusätzlich 1-mal täglich 0,02-0,04 mg Ethinylestradiol angewendet werden, jedoch nicht länger als bis zum Ende des 21-tägigen Einnahmezyklus von *Attempta-ratiopharm*® 35.

Wenn eine Durchbruchblutung anhält oder wieder auftritt, ist zum Ausschluss organischer Ursachen eine sorgfältige Untersuchung inklusive Kürettage indiziert. Das Gleiche gilt bei wiederholtem Auftreten von Zwischenblutungen über mehrere Zyklen oder bei erstmaligem Auftreten von Zwischenblutungen nach längerer Anwendung der Tabletten.

Verschieben der Menstruation

Um die Monatsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Blisterpackung direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, jedoch nicht länger als bis zum Ende der zweiten Blisterpackung. Während der Verlängerung der Tabletteneinnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach dem üblichen 7-tägigen einnahmefreien Intervall wird die Einnahme von *Attempta-ratiopharm*® 35 regulär fortgesetzt.

Zum Vorziehen der Monatsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann ihr geraten werden, das bevorstehende einnahmefreie Intervall um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das einnahmefreie Intervall ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens der Abbruchblutung sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung (wie bei „Verschieben der Menstruation“).

Dauer der Anwendung

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht. Die Dauer der Anwendung hängt von der Schwere der Symptome und vom klinischen Status ab. Akne und Seborrhö erfordern üblicherweise eine kürzere Behandlungsdauer als Hirsutismus.

Es wird empfohlen, die Behandlung 3 bis 4 Zyklen nach Abklingen der Symptome zu beenden. Bei erneutem Auftreten der Symptome, auch Wochen oder Monate nach Therapieende, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Im Fall einer Wiederbehandlung mit *Attempta-ratiopharm*® 35 (nach einem 4-wöchigen oder einem längeren pillenfreien Intervall) sollte das erhöhte VTE-Risiko in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn bei Patientinnen mit schwerer Akne nach mindestens 6 Monaten bzw. bei Patientinnen mit Hirsutismus nach mindestens 12 Monaten keine oder keine ausreichende Wirkung erzielt wird, ist die Therapie zu überdenken.

Zusätzliche Informationen zu besonderen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Attempta-ratiopharm® 35 darf nur nach der Menarche angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Attempta-ratiopharm® 35 bei Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor.

Ältere Patientinnen

Attempta-ratiopharm® 35 ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patientinnen mit Leberfunktionsstörung

Attempta-ratiopharm® 35 ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben (siehe auch Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien an Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Behandlung mit Attempta-ratiopharm® 35 durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewandt werden. Sollte eine dieser Bedingungen zum ersten Mal während der Anwendung von KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1)
- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder vorausgegangene Arterienthrombose (z. B. Myokardinfarkt) oder vorausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Vorhandensein schwerer oder mehrerer Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienthrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z. B.:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- vererbte oder erworbene Prädisposition für eine Venen- oder Arterienthrombose wie z. B. Resistenz gegenüber aktiviertem Protein-C (APC-Resistenz), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- schwere oder kürzlich aufgetretene Lebererkrankungen, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen (einschließlich Ausscheidungsstörungen wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumore (gutartig oder bösartig)
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese
- bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- persistierender Ikterus oder Pruritus während einer früheren Schwangerschaft
- Verschlechterung einer Otosklerose während einer Schwangerschaft
- bestehende oder vermutete Schwangerschaft, Stillzeit, bestehender Schwangerschaftswunsch (siehe Abschnitt 4.6)
- Herpes gestationis in der Anamnese
- Vaginalblutung ungeklärter Ursache
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls in Verbindung mit schwerer Hypertriglyceridämie
- Sichelzellanämie
- Raucher (siehe Abschnitt 4.4)
- Die gleichzeitige Einnahme von Attempta-ratiopharm® 35 mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthaltenden Arzneimitteln, mit Glecaprevir/Pirbrentasvir enthaltenden Arzneimitteln oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthaltenden Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Attempta-ratiopharm® 35 darf nicht an Männer verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Attempta-ratiopharm® 35 besteht aus dem Gestagen Cyproteronacetat und dem Estrogen Ethinylestradiol und wird über 21 Tage eines monatlichen Zyklus verabreicht. Es hat eine ähnliche Zusammensetzung wie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK).

Dauer der Anwendung

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht (siehe Abschnitt 4.2).

Die klinischen und epidemiologischen Erfahrungen mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen wie Attempta-ratiopharm® 35 basieren im Wesentlichen auf KOK.

Daher gelten die folgenden Warnhinweise in Bezug auf die Verwendung von KOK auch für Attempta-ratiopharm® 35.

Liegt eine der nachstehend erwähnten Erkrankungen/Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Attempta-ratiopharm® 35 gegen die möglichen Risiken für die Frau abgewogen und mit dieser diskutiert werden, bevor sie sich dazu entschließt, Attempta-ratiopharm® 35 anzuwenden. Bei einer Verschlimmerung/Exazerbation oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Frau sich an Ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Attempta-ratiopharm® 35 beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

- Die Anwendung von Attempta-ratiopharm® 35 birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Attempta-ratiopharm® 35 durch eine Frau oder bei der erneuten Aufnahme oder einem Wechsel nach einer mindestens einen Monat langen pillenfreien Zeit am größten. Eine venöse Thromboembolie kann in 1-2 % der Fälle tödlich verlaufen.
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE bei Anwenderinnen von Attempta-ratiopharm® 35 1,5- bis 2-mal so groß ist wie bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und möglicherweise ähnlich dem Risiko für Desogestrel-/Gestoden-/Drospirenon-haltige KOK.
- Die Anwendergruppe von Attempta-ratiopharm® 35 umfasst wahrscheinlich Patientinnen, die ein angeborenes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie z. B. aufgrund des polzystischen Ovarialsyndroms.
- Epidemiologische Studien haben die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva außerdem mit einem erhöhten Risiko für eine arterielle (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) Thromboembolie in Verbindung gebracht.
- In sehr seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva vom Auftreten einer Thrombose in anderen Blutgefäßen, z. B. Arterien und Venen der Leber, des Mesenteriums, der Niere, des Gehirns oder der Netzhaut berichtet.
- **Als Symptome einer Venen- oder Arterienthrombose oder eines zerebrovaskulären Insults können die folgenden auftreten:** ungewöhnliche unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellung; plötzliche starke Brustschmerzen, unabhängig davon, ob diese in den linken Arm ausstrahlen; plötzliche Atemnot; plötzlich einsetzender Husten; jegliche ungewöhnlichen, schweren, länger anhaltenden Kopfschmerzen; plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Doppeltsehen; schleppende Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; Schwäche oder sehr deutliches Taubheitsgefühl, die/das plötzlich eine Seite oder einen Teil des Körpers befällt; motorische Störungen; „akutes“ Abdomen.
- **Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse steigt mit:**
 - zunehmendem Alter;
 - Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Attempta-ratiopharm® 35 anwenden wollen);
 - positiver Familienanamnese (d. h. eine venöse Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor Sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft;
 - längerer Bettlägerigkeit, einer großen Operation, einer Beinoperation oder einem schweren Trauma. In diesen Situationen wird empfohlen, die Anwendung zu beenden (bei einer elektiven Operation mindestens vier Wochen im Voraus) und erst zwei Wochen nach der vollständigen Rückerlangung der Beweglichkeit wieder aufzunehmen. Wenn die Anwendung von Attempta-ratiopharm® 35 nicht im Voraus abgesetzt wurde, ist eine Therapie mit einem Antithrombotikum in Erwägung zu ziehen.
 - Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²).
- **Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen zerebrovaskulären Insult steigt mit:**
 - zunehmendem Alter;

- Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie *Attempta-ratiopharm[®] 35* anwenden wollen);
 - Dyslipoproteinämie;
 - Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²);
 - Hypertonie;
 - Migräne;
 - Herzklappenerkrankung;
 - Vorhofflimmern;
 - positiver Familienanamnese (Arterienthrombose bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor Sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft;
- Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett ist zu berücksichtigen (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).
 - Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung sollte berücksichtigt werden, dass die adäquate Behandlung einer Erkrankung das damit verbundene Thromboserisiko vermindert, und dass eine Schwangerschaft ein höheres Thromboserisiko birgt als die der Einnahme niedrig dosierter kombinierter oraler Kontrazeptiva (< 0,05 mg Ethinylestradiol).
 - Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Kreislaufereignissen in Verbindung gebracht wurden sind Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.
 - Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne während der Anwendung von *Attempta-ratiopharm[®] 35* (die möglicherweise Vorboten für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von *Attempta-ratiopharm[®] 35* sein.

Arterielle thromboembolische Ereignisse können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Die Möglichkeit eines erhöhten synergetischen Thromboserisikos sollte bei Frauen mit mehreren Risikofaktoren oder einem schwerwiegenden Risikofaktor in Betracht gezogen werden. Dieses erhöhte Risiko kann höher sein als die Summe der einzelnen Risikofaktoren. *Attempta-ratiopharm[®] 35* sollte im Fall einer negativen Nutzen-Risiko-Einschätzung nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen, die *Attempta-ratiopharm[®] 35* anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an Ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist *Attempta-ratiopharm[®] 35* abzusetzen.

Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulanzen (Kumarine) sollten geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

Es herrscht kein Konsensus über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei venösen Thromboembolien.

Biochemische Faktoren, die eventuell auf eine angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen hindeuten, sind u. a. aktivierte Protein-C-(APC-)Resistenz, Hyperhomocysteinämie, Mangel an Antithrombin-III, Protein-C- oder Protein-S-Mangel sowie positive Phospholipidantikörper (Anti-Kardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans).

Tumoren

Der bedeutendste Risikofaktor für Zervixkarzinom ist eine persistente HPV-Infektion. Bei Langzeitanwendung von KOK wurde in einigen epidemiologischen Studien ein erhöhtes Zervixkarzinomrisiko berichtet. Inwieweit dies allerdings durch Störfaktoren wie etwa Zervix-Screening und Sexualverhalten einschließlich der Verwendung von Barrieremethoden zur Kontrazeption beeinflusst wird, wird weiterhin kontrovers beurteilt.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass bei Frauen, die KOK einnehmen, das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms geringfügig erhöht ist (RR = 1,24). Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen von KOK verschwindet das erhöhte Risiko kontinuierlich. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die KOK einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Die beobachtete Risikoerhöhung kann auf eine bei Anwenderinnen von KOK frühzeitigere Erkennung auf biologische Wirkungen von KOK oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein.

Mammakarzinome, die bei Frauen, die ein KOK eingenommen haben, diagnostiziert wurden, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein KOK eingenommen haben.

In seltenen Fällen wurde unter der Anwendung von KOK über das Auftreten von gutartigen und noch seltener von bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Treten unter der Einnahme von KOK starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auf, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

Bösartige Tumoren können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Meningeom

Das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet, insbesondere bei hohen Dosen von 25 mg pro Tag und darüber sowie bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Wenn bei einem Patienten die Diagnose Meningeom gestellt wird, muss jedes cyproteronacetathaltige Arzneimittel, einschließlich *Attempta-ratiopharm®* vorsichtshalber abgesetzt werden.

Sonstige Erkrankungen

Nach erfolgter Behandlung einer viralen Hepatitis sollte mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva erst nach einer 6-monatigen Wartezeit begonnen werden.

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

Obwohl bei mehreren Frauen unter der Anwendung von KOK ein geringfügig erhöhter Blutdruck berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Entwickelt sich jedoch unter der Einnahme von KOK eine deutliche klinisch signifikante Blutdruckerhöhung, sollten diese abgesetzt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Behandlung normalisiert haben, kann eine neuerliche Einnahme von KOK erwogen werden.

Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl während einer Schwangerschaft als auch unter der Anwendung von KOK berichtet, doch lassen die verfügbaren Daten keine klaren kausalen Schlüsse zu:

Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea minor, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust, Epilepsie.

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

Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Das Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, erfordert das Absetzen von *Attempta-ratiopharm®* 35.

Obwohl KOK die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Hinweise für die Notwendigkeit einer Änderung des Behandlungsschemas bei Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) einnehmen. Dennoch sollten Diabetikerinnen während der Einnahme von KOK sorgfältig überwacht werden.

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.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden mit der Anwendung von KOK in Verbindung gebracht.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann gelegentlich ein Chloasma auftreten. Frauen mit Neigung zu Chloasma sollten unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht und UV-Strahlung meiden.

Wenn sich bei Frauen, die an Hirsutismus leiden, die Anzeichen erst kürzlich entwickelt oder deutlich verschlechtert haben, muss die Ursache (androgen-produzierender Tumor, adrenaler Enzymdefekt) differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit *Attempta-ratiopharm®* 35 sollte eine vollständige medizinische Anamnese sowie eine somatische und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert und in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollte. Regelmäßige medizinische Kontrollen sind vor allem deshalb wichtig, weil Gegenanzeigen (z. B. transitorische ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z. B. venöse oder arterielle Thrombosen in der Familienanamnese) unter Umständen während der Einnahme von *Attempta-ratiopharm®* 35 zum ersten Mal auftreten können. Die Häufigkeit und die Art der Untersuchungen sollten den geltenden Untersuchungsleitlinien entsprechen und für jede Frau individuell angepasst werden. Sie sollten jedoch generell eine Untersuchung des Blutdrucks, der Brüste, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich der Zervixzytologie umfassen.

Nach Beginn der Therapie sollten diese Untersuchungen etwa halbjährlich wiederholt werden. Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Therapie unbedingt ausgeschlossen werden, da das Risiko der Feminisierung bei männlichen Föten besteht.

Frauen müssen darüber aufgeklärt werden, dass Arzneimittel wie *Attempta-ratiopharm®* 35 nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

KOK haben, abhängig von der Einhaltung der Vorgehensweise, eine Versagensrate von 0,1-0,9 % pro Jahr.

Die Wirksamkeit von *Attempta-ratiopharm[®] 35* kann durch vergessene Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastro-intestinale Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) beeinträchtigt werden.

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei Estrogen/Progesteron-Kombination können, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutung) auftreten. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von etwa 3 Monaten sinnvoll.

Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten anhalten oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen werden. Zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder Schwangerschaft sind entsprechende diagnostische Maßnahmen angezeigt. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Bei manchen Frauen kann die Entzugsblutung während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Wenn das KOK entsprechend den unter Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde das KOK vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung jedoch nicht vorschriftsmäßig eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile

Lactose und Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, hereditären Fructose-Intoleranz oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten *Attempta-ratiopharm[®]* nicht einnehmen.

Natrium

Attempta-ratiopharm[®] enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf *Attempta-ratiopharm[®] 35*

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder zum Versagen der Kontrazeption führen kann.

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion tritt im Allgemeinen innerhalb weniger Wochen auf. Nach Beendigung der Arzneimitteltherapie kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen anhalten.

Frauen, die mit Arzneimitteln dieser Art behandelt werden, sollten zusätzlich zu *Attempta-ratiopharm[®] 35* vorübergehend eine Barrieremethode anwenden oder eine andere Verhütungsmethode wählen. Die Barrieremethode sollte während der gesamten Dauer der gleichzeitigen medikamentösen Therapie und noch 28 Tage nach deren Beendigung angewendet werden. Wenn die Anwendung der Barrieremethode über das Ende der Tabletteneinnahme aus der Blisterpackung von *Attempta-ratiopharm[®] 35* hinausgeht, soll sofort, ohne Einhalten des üblichen einnahmefreien Intervalls, mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Bei Frauen, die eine Langzeittherapie mit leberenzym-induzierenden Arzneimitteln erhalten, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Wirkstoffe, die die Clearance von *Attempta-ratiopharm[®] 35* erhöhen (verminderte Wirksamkeit von *Attempta-ratiopharm[®] 35* durch Enzyminduktion), z. B.: Phenytoin, Barbiturate, Bosentan, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Wirkstoffe mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance von *Attempta-ratiopharm[®] 35*, z. B.:

Bei gleichzeitiger Anwendung mit *Attempta-ratiopharm[®] 35* können viele HIV/HCV-Protease-Inhibitoren und nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren die Plasmakonzentrationen von Östrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die jeweiligen Fachinformationen von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potenzielle Wechselwirkungen und alle damit verbundenen Empfehlungen zu identifizieren.

Wirkstoffe, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz potenzieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist bislang nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Östrogenen oder Gestagenen oder beidem erhöhen.

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

Wirkungen von Östrogen/Gestagen-Kombinationen auf andere Arzneimittel

Östrogen/Gestagen-Kombinationen wie *Attempta-ratiopharm*® 35 können den Metabolismus bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen. Dementsprechend können die Plasma- und Gewebkonzentrationen anderer Wirkstoffe entweder ansteigen (z. B. Cyclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten deuten darauf hin, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder mäßigen (z. B. Tizanidin) Anstieg der jeweiligen Plasmakonzentration führt.

Die Dosierung von oralen Antidiabetika oder Insulin muss gegebenenfalls angepasst werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektion (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).

Anwender von *Attempta-ratiopharm*® 35 müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z. B. Verhütung nur mit einem Gestagen oder nicht-hormonale Verhütungsmethoden), bevor sie eine Therapie mit diesen Wirkstoffkombinationen beginnen. Die Behandlung mit *Attempta-ratiopharm*® 35 kann 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit diesen Wirkstoffkombinationen wieder aufgenommen werden.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von Arzneimitteln wie *Attempta-ratiopharm*® 35 kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u.a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Transport-)Proteinen (z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Blutgerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen innerhalb des Referenzbereichs.

Hinweis: Die jeweiligen Fachinformationen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel sollten zu Rate gezogen werden, um potenzielle Wechselwirkungen zu identifizieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Die Anwendung von *Attempta-ratiopharm*® 35 ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Eintritt einer Schwangerschaft während der Anwendung von *Attempta-ratiopharm*® 35 muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

Stillzeit

Die Anwendung von *Attempta-ratiopharm*® 35 ist auch während der Stillzeit kontraindiziert. Cyproteronacetat tritt in die Muttermilch über. Etwa 0,2 % der mütterlichen Dosis erreichen das Neugeborene über die Muttermilch, was einer Dosis von ungefähr 1 mg/kg KG entspricht. Während des Stillens können 0,02 % der mütterlichen Tagesdosis von Ethinylestradiol das Neugeborene über die Muttermilch erreichen.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit *Attempta-ratiopharm*[®] 35 sind Übelkeit, abdominale Schmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust. Diese Nebenwirkungen treten bei $\geq 1\%$ der Anwenderinnen auf.

Bei allen Frauen, die *Attempta-ratiopharm*[®] 35 anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorgan- klasse (MedDRA)	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			Überempfindlichkeits- reaktionen	Auslösen oder Verschlim- merung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen	verminderte Libido	vermehrte Libido	
Augenerkrankungen			Unverträglichkeit von Kontaktlinsen	
Gefäßerkrankungen			Thromboembolie	Blutdruckanstieg
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen, Übelkeit	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Chloasma (kann durch Sonnen-lichtexposition verstärkt werden), Ausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl in den Brüsten, Brustschmerzen, Zwischenblutung	Vergrößerung der Brust	Flour vaginalis, Brustdrüsensekretion	
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, venösen Thrombosen und Lungenembolie wurde bei Frauen, die KHK anwenden, beobachtet. Diese sind in Abschnitt 4.4 näher beschrieben.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von Frauen berichtet, die *Attempta-ratiopharm*[®] 35 angewendet haben, und sind in Abschnitt 4.4 näher beschrieben:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Blutdruckanstieg,
- Lebertumore (benigne oder maligne),
- akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme von KOK erforderlich machen, bis die Leberfunktionswerte wieder im Normalbereich sind,

- Chloasma,
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist:
Jaundice und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholelithiasis, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, otosklerosebedingter Hörverlust, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyom.

Die Häufigkeit von Brustkrebsdiagnosen ist bei Anwenderinnen von KOK geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität mit der Einnahme von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann erhöht sein. Es wurden auch Anstiege von Serumkupfer, Serumeisen und alkalischer Leukozytenphosphatase beobachtet.

Gelegentlich können Störungen des Folsäure- oder Tryptophan-Stoffwechsels auftreten.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder ein Versagen der kontrazeptiven Wirkung können auf Grund von Wechselwirkungen von anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) mit oralen Kontrazeptiva 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 Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen bei Überdosierung vor. Mögliche Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen. Eine Abbruchblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Arzneimittel versehentlich einnehmen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene und Estrogene; ATC-Code: G03HB01

Wirkmechanismus

Die aus Talgdrüse und Haarfollikel bestehende Einheit stellt einen androgen-sensitiven Teil der Haut dar. Akne, Seborrhö, Hirsutismus und androgenabhängige Alopezie sind durch Anomalien dieses Zielorgans hervorgerufene Krankheitsbilder, die möglicherweise durch eine gesteigerte Sensitivität oder erhöhte Androgen-Plasmaspiegel verursacht werden können. Beide Wirkstoffe von Cyproteronacetat und Ethinylestradiol enthaltenden Tabletten haben einen günstigen Einfluss auf den hyperandrogenen Zustand: Cyproteronacetat wirkt als kompetitiver Antagonist am Androgenrezeptor, hemmt die Androgensynthese in den Zielzellen und führt durch seine antigonadotrope Wirkung zu einem Absinken der Androgenkonzentration im Blut. Diese antigonadotrope Wirkung wird durch Ethinylestradiol verstärkt, was zu einer Up-Regulation des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) im Plasma führt. Dadurch wird freies, biologisch verfügbares Androgen im Blutkreislauf reduziert.

Die Behandlung mit Cyproteronacetat und Ethinylestradiol führt gewöhnlich nach 3- bis 4-monatiger Behandlung zur Heilung der bestehenden Akne. Die übermäßige Fettigkeit von Haar und Haut verschwindet im Allgemeinen früher. Der Haarausfall, der häufig im Zusammenhang mit Seborrhö auftritt, verringert sich ebenfalls.

'Bei Frauen mit leichtem Hirsutismus und insbesondere bei vermehrter Gesichtshaarung ist eine therapeutische Wirkung erst nach mehrmonatiger Anwendung zu erkennen.

Die kontrazeptive Wirkung von *Attempta-ratiopharm*® 35 basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Zu den wichtigsten Faktoren gehören die Ovulationshemmung und eine Veränderung der Zusammensetzung des Zervixsekrets.

Meningeom

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die 50-100 mg Cyproteron-Tabletten einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis ≥ 3 g), und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat (kumulative Dosis < 3 g) ausgesetzt waren, verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten gezeigt.

Kumulative Dosis von Cyproteronacetat	Inzidenzrate (in Patienten-Jahren)	HR _{adj} (95% KI) ^a
Leicht exponiert (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Exponiert zu ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 bis 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 bis 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
mehr als 60 g	54,4/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Adjustiert nach Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen bei Anwendungsbeginn

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 12 g kann einem Behandlungsjahr mit 50 mg/Tag für 20 Tage pro Monat entsprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyproteronaceta

Resorption

Cyproteronacetat (CPA) wird nach oraler Anwendung über einen weiten Dosisbereich rasch und vollständig resorbiert. Die Einnahme des Arzneimittels führt nach 1,6 Stunden zu einem maximalen Serumspiegel von 15 ng CPA/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA beträgt 88 %. Die relative Bioverfügbarkeit von CPA aus dem Arzneimittel, verglichen mit einer wässrigen Mikrokristallsuspension, betrug 109 %.

Verteilung

CPA liegt im Serum nahezu ausschließlich in proteingebundener Form vor. Etwa 3,5-4,0 % des CPA liegen in freier Form vor, der verbleibende Rest wird an Albumin gebunden. Eine Bindung des CPA an sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) ist nicht nachweisbar, daher nehmen Veränderungen in der SHBG-Konzentration hervorgerufen durch Ethinylestradiol auch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Biotransformation

CPA wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im Plasma ist das 15 β -Hydroxy-CPA.

Elimination

Die Serumkonzentrationen sinken in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen ab. Die Clearance von CPA aus Serum beträgt 3,6 ml/min/kg.

Ein Teil der verabreichten Dosis an CPA wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Der überwiegende Dosisanteil wird in Form von Metaboliten über die Niere und die Galle in einem Verhältnis von 3:7 mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen ausgeschieden. Die Elimination der Metabolite aus dem Plasma erfolgt mit einer vergleichbaren Geschwindigkeit (Halbwertszeit von 1,7 Tagen).

Steady-State-Bedingungen

Aufgrund der langen terminalen Halbwertszeit der Elimination des CPA aus Serum ist bei täglicher Einnahme innerhalb eines Behandlungszyklus eine Kumulation von CPA im Serum zu erwarten. Mittlere maximale Serumspiegel nehmen von 15 ng/ml (Tag 1) auf 21 ng/ml bzw. 24 ng/ml am Ende des 1. bzw. 3. Behandlungszyklus zu. Steady-State-Bedingungen werden nach etwa 10 Tagen erreicht. Während einer Langzeitbehandlung kumuliert CPA im Laufe der Behandlungszyklen um etwa den Faktor 2-2,5.

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme des Arzneimittels werden nach 1,7 Stunden maximale Ethinylestradiol-Spiegel von etwa 80 pg/ml gefunden. Die relative Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol aus dem Arzneimittel, bezogen auf eine wässrige Mikrokristallsuspension, war nahezu vollständig.

Verteilung

Für Ethinylestradiol wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg ermittelt. Ethinylestradiol wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden. 2 % des Wirkstoffs liegen in freier Form vor. Die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol kann durch andere Arzneistoffe in beiden Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hohen Dosen von Vitamin C. Bei wiederholter Einnahme induziert Ethinylestradiol die hepatische Synthese von SHBG und kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG). Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Unter der Behandlung mit dem Arzneimittel wurde ein Anstieg der SHBG-Spiegel von etwa 100 nmol/l auf 300 nmol/l und der CBG-Spiegel von etwa 50 µg/ml auf 95 µg/ml beobachtet.

Biotransformation

Während der Resorption und der ersten Passage durch die Leber wird Ethinylestradiol metabolisiert, woraus sich eine verminderte absolute und variable orale Bioverfügbarkeit ergibt. Für Ethinylestradiol wurde eine metabolische Clearance aus Plasma von etwa 5 ml/min/kg ermittelt.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

Die Ethinylestradiol-Konzentrationen sinken im Plasma in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 1-2 Stunden und ca. 20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur nach Verabreichung höherer Dosen berechnet werden. Unverändertes Ethinylestradiol wird nicht ausgeschieden. Die Metabolite von Ethinylestradiol werden hauptsächlich über die Niere und Galle in einem Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Tag ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Entsprechend der langen terminalen Halbwertszeit der Disposition von Ethinylestradiol aus dem Serum und der täglichen Einnahme beobachtet man gegenüber der Einmalgabe einen Anstieg der Ethinylestradiol-Konzentration um 30–40 %, wobei nach 3-4 Tagen ein Plateau erreicht wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ethinylestradiol

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt. Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten zur Sicherheit keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass Sexualsteroidale das Wachstum einiger hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Cyproteronacetat

Systemische Toxizität

Präklinische Daten zur Sicherheit basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung zeigten eine geringe Toxizität.

Embryotoxizität/Teratogenität

Die Verabreichung von Cyproteronacetat in höheren Dosen während der hormonsensitiven Differenzierungsphase der Geschlechtsorgane kann zu Feminisierungserscheinungen männlicher Föten führen. Die Beobachtung von männlichen Neugeborenen, die intrauterin Cyproteronacetat ausgesetzt waren, ergab keine Feminisierungszeichen. Dennoch ist das Arzneimittel während der Schwangerschaft kontraindiziert. Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben für eine Behandlung während der Organogenese (Behandlungsende vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane) keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial, das über die bekannte Beeinflussung der Differenzierung des männlichen Genitaltraktes hinausginge.

Genotoxizität und Kanzerogenität

In einer Standardtestreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests ergaben sich keine Hinweise auf eine Genotoxizität von Cyproteronacetat oder Ethinylestradiol. Andere Tests mit Cyproteronacetat ergaben jedoch, dass Cyproteronacetat in Leberzellen von Ratten und Affen und auch in frisch isolierten menschlichen Leberzellen Adduktbildung und eine Erhöhung der DNA-Reparaturaktivität hervorrufen kann. Der Spiegel der DNA-Addukte in Leberzellen von Hunden war äußerst niedrig.

Diese DNA-Addukt-Bildung trat bei systemischen Expositionen auf, die bei den empfohlenen Dosierungsschemata für Cyproteronacetat zu erwarten sind. Eine Folge der *In-vivo*-Behandlung mit Cyproteronacetat an weiblichen Ratten war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberläsionen, bei denen die Zellenzyme verändert wurden, und eine erhöhte Mutationsrate bei transgenen Ratten, die ein bakterielles Gen als Ziel der Mutation tragen.

Ausgehend von klinischen Erfahrungen und epidemiologischen Studien scheint Cyproteronacetat die Prävalenz von Lebertumoren beim Menschen nicht zu erhöhen. Studien zur Tumorigenität von Cyproteronacetat bei Nagetieren ergaben einen Anstieg von Hypophysen- und Brusttumoren, gemeinsam mit proliferativen Veränderungen in der Leber. Keiner dieser Effekte wurde bei Affen beobachtet.

Es sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass Sexualhormone das Wachstum einiger hormonabhängiger Gewebe und Tumore stimulieren können.

Insgesamt ergeben sich aus den vorliegenden Resultaten keine Bedenken für die Anwendung von *Attempta-ratiopharm[®] 35* beim Menschen, sofern das Präparat für die angegebenen Indikationen und in den empfohlenen Dosen verabreicht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Tablettenüberzug

Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid • H₂O (Eisenoxidgelb, E 172), Eisen(III)-oxid (Eisenoxidrot, E 172), Eisen(II,III)-oxid (Eisenoxidschwarz, E 172), Chinolingelb (E 104), Aluminiumhydroxid, Schellack, Carnaubawachs, weißes Wachs und Saccharose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-/PVDC-/Aluminiumfolie

Packung mit 21 überzogenen Tabletten

Packung mit 3 x 21 überzogenen Tabletten

Packung mit 6 x 21 überzogenen Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

60439.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. November 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig