

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
Sucrose: 10,4 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe unter 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 AnwendungDosierung

Attempta-ratiopharm® 35 wirkt empfängnisverhütend. Der Empfängnischutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag des Zyklus und besteht auch während der 7-tägigen Einnahmepause. 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.

Frauen, die im letzten Monat keine hormonalen Kontrazeptiva eingenommen haben

Beginn der Behandlung

Die Behandlung beginnt mit dem 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung entspricht dem 1. Zyklustag). Siehe auch „Umstellung von einem anderen oralen Kontrazeptivum“.

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 und das Behandlungsschema beruht auf den folgenden Empfehlungen.

Nach der 1. Einnahme wird täglich 1 Tablette eingenommen, bis alle 21 Tabletten aufgebraucht sind.

Danach wird eine 7-tägige Einnahmepause eingelegt, in der die Entzugsblutung auftritt (normalerweise setzt diese 2–3 Tage nach der letzten Einnahme ein).

Fortsetzung der Einnahme

Nach der 7-tägigen Einnahmepause wird, unabhängig davon, ob die Monatsblutung beendet ist (was normalerweise der Fall ist) oder noch anhält, die Einnahme der Tabletten, beginnend mit der nächsten Packung fortgesetzt.

Umstellung von einem anderen oralen Kontrazeptivum

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).

Wenn bisher ein Gestagenmonopräparat eingenommen wurde, kann die Umstellung zu einem beliebigen Zeitpunkt erfolgen (bei Implantaten am Tag der Entfernung, bei Umstellung 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

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.

Die Einnahme aus einer angebrochenen Packung sollte jedoch fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu ver-

hindern. Die zuletzt vergessene Tablette sollte eingenommen werden, zuvor vergessene Tabletten sind auszulassen.

Nicht-hormonelle Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) sind für die nächsten 7 Tage anzuwenden, während die nächsten 7 Tabletten eingenommen werden. Wenn eine Einnahme während der letzten 7 Tage der Packung vergessen wird, ist die Einnahme der nächsten Packung ohne Einhaltung des einnahmefreien Intervalls zu beginnen.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei Erbrechen und/oder Durchfall innerhalb von 3–4 Stunden nach Tabletteneinnahme kann die Resorption unvollständig sein. Wenn Frauen das gewohnte Einnahmeschema beibehalten möchten, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Packung eingenommen werden.

Ausbleiben der Entzugsblutung

Wenn die Entzugsblutung 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.

Art der Anwendung

Attempta-ratiopharm® 35-Tabletten sollen im Ganzen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Sie müssen täglich zur gleichen Zeit eingenommen werden.

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. Bei erneutem Auftreten der Symptome, auch Wochen oder Monate nach Therapieende, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cyproteronacetat, Ethinylestradiol 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.:
 - o Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
 - o Schwere Hypertonie
 - o Schwere Dyslipoproteinämie
- kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzkrankheiten, Herzklappenerkrankung, Herzrhythmusstörungen
- ein schwerwiegender Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für venöse oder arterielle Thrombosen können als Kontraindikation gelten (siehe Abschnitt 4.4)
- 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)
- bestehende, vermutete oder frühere (sexuell)hormonabhängige Tumore (z. B. bestehendes, behandeltes oder vermutetes Mamma- oder Endometriumkarzinom), einschließlich Mammadysplasien
- 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
- Pankreatitis, Hyperlipoproteinämie, Hypertriglyceridämie
- Sichelzellanämie
- Raucher (siehe Abschnitt 4.4)
- Die gleichzeitige Einnahme von **Attempta-ratiopharm® 35** mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthaltenden Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Attempta-ratiopharm® 35 besteht aus dem Gestagen Cyproteronacetat und dem

Östrogen Ethinylestradiol und wird über 21 Tage eines monatlichen Zyklus verabreicht. Es hat eine ähnliche Zusammensetzung wie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK).

Vor jeder Therapie mit **Attempta-ratiopharm® 35** sollte eine sorgfältige allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchung (einschließlich der Brust und einem zytologischen Abstrich) vorgenommen sowie eine genaue Familienanamnese aufgenommen werden. Darüber hinaus müssen alle Koagulationsanomalien ausgeschlossen werden, wenn bei Familienangehörigen bereits in jüngerem Alter thromboembolische Beschwerden aufgetreten sind (wie z. B. tiefe Venenthrombosen, zerebrovaskuläre Zwischenfälle, Herzinfarkt).

Nach Behandlungsbeginn sollten diese Untersuchungen etwa halbjährlich wiederholt werden.

Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollten für jede Frau individuell angepasst werden. Im Allgemeinen sollten diese jedoch spezielle Hinweise zu Blutdruck, Brust, Abdomen und Beckenorgane, einschließlich zytologischem Abstrich, und wichtige Labortests beinhalten.

Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Therapie unbedingt ausgeschlossen werden, da das Risiko zur Feminisierung bei männlichen Föten besteht.

Im Allgemeinen wird eine sorgfältige Überwachung durch den behandelnden Arzt bei einem oder mehreren der folgenden prädisponierenden Faktoren dringend angeraten: Diabetes mellitus, Hypertonie, Varizen, Phlebitis, Thrombose, Lipidstoffwechselfstörungen, Otosklerose, Multiple Sklerose, Epilepsie, Chorea minor, depressive Zustände, Porphyrie oder latente Tetanie, Leberfunktionsstörungen, Cholelithiasis, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenerkrankungen, gutartige Tumore des Uterus, Endometriose und Erkrankungen der Brust.

Nach Vermarktung wurden Berichte über schwere Depression in Zusammenhang mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva, die Cyproteronacetat und Ethinylestradiol enthalten, berichtet. Falls eine schwere Depression auftritt, soll **Attempta-ratiopharm®** abgesetzt und andere kontrazeptive Maßnahmen eingesetzt werden. Bei Patientinnen mit Depression in der Anamnese ist während der Behandlung mit **Attempta-ratiopharm®** eine sorgfältige Überwachung erforderlich. Bei Verschlechterung einer bestehenden Depression oder erstmaligem Auftreten einer Depression sollte ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.

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).

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 Rückergangung 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 (Arterien thrombose 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;
- Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Kreislaufereignissen verbunden wurden, einschließlich Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.
- Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett ist zu berücksichtigen (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).
- Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne während der Anwendung von **Attempta-ratiopharm® 35**

(die möglicherweise Vorbote für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von **Attempta-ratiopharm® 35** sein.

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 Antikoagulantien (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-Kardiopilin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans).

Tumorerkrankungen

Bei Langzeitanwendung von KOK wurde in einigen epidemiologischen Studien ein erhöhtes Zervixkarzinomrisiko berichtet. Inwieweit dies allerdings durch das Sexualverhalten oder andere Faktoren wie z. B. Humanpapillomaviren (HPV) 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.

Anstieg der ALT

In klinischen Studien mit Patienten, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthaltende Arzneimittel mit oder ohne Ribavirin zur Behandlung einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) erhielten, kam es bei Frauen, die Ethinylestradiol enthaltende Arzneimittel wie z. B. kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) anwendeten, signifikant häufiger zu einem Anstieg der Transaminase (ALT) auf mehr als das 5-Fache des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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 erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea minor, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust.

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 KOK einnehmen. Dennoch sollten Diabetikerinnen während der Einnahme von KOK sorgfältig überwacht werden.

Unter der Anwendung von KOK wurde eine Verschlechterung von endogenen Depressionen, von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

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.

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

Bei der Bewertung von bestimmten Laboruntersuchungen sollte die Auswirkung der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva berücksichtigt werden: Untersuchungen von Hormonspiegeln, Blutgerinnungsparameter, Leberfunktionstests.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von *Attempta-ratiopharm® 35* kann durch vergessene Tabletteneinnahme, Erbrechen oder gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel beeinträchtigt werden.

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei Östrogen/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.

Bei manchen Frauen kann die Entzugsblutung während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Wenn das KOK entsprechend den 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.

• Gründe für das sofortige Absetzen des Arzneimittels

Schwangerschaft, erstmaliges Auftreten von Migräne-Kopfschmerz oder häufig und ungewohnt starke Kopfschmerzen (dies kann ein Prodromalanzeichen eines zerebrovasculären Ereignisses sein), plötzliche Seh- oder Hörstörungen, erste Anzeichen von Thrombophlebitis oder thromboembolischer Symptome, Schmerz- und Engegefühl im Brustraum, geplante Operationen (6 Wochen vorher), längere Immobilisierung (z. B. nach Unfällen), vermehrtes Auftreten epileptischer Anfälle, signifikante Blutdruckerhöhung, Cholestase, Ikterus, Hepatitis, generalisierter Pruritus.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, he-

reditären Fructose-Intoleranz oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme anderer Wirkstoffe, z. B. Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Mephenytoin, Primidon, Carbamazepin, Griseofulvin und Phenylbutazon kann die kontrazeptive Wirkung von *Attempta-ratiopharm® 35* abschwächen. Dies ist besonders bei Langzeitanwendung zu beachten und kann die Anwendung nicht-hormonaler Methoden zur Schwangerschaftsverhütung erfordern.

Attempta-ratiopharm® 35 kann die Wirksamkeit folgender Wirkstoffklassen beeinflussen: Antikoagulantien, Antidiabetika, Lipidsenker (Bezafibrat, Clofibrat, Etofibrat), Antihypertensiva, Antidepressiva (erhöhte Toxizität).

Die Wirksamkeit von Glukokortikoiden, Theophyllin, Diazepam und Chlordiazepoxid kann erhöht werden.

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

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)-haltige pflanzliche Präparate sollten nicht gleichzeitig mit *Attempta-ratiopharm® 35* eingenommen werden, da dies unter Umständen zum Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führen kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthaltenden Arzneimitteln mit oder ohne Ribavirin kann das Risiko für einen Anstieg der ALT erhöhen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). 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 dieser Wirkstoffkombination beginnen. Die Behandlung mit *Attempta-ratiopharm® 35* kann 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit dieser Wirkstoffkombination wieder aufgenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 µg/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

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

Siehe Tabelle auf Seite 5

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von Frauen berichtet, die *Attempta-ratiopharm® 35* angewendet haben, und sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen

Es wurde eine erhöhte Neigung zu vaginaler Candidiasis berichtet.

Ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung der folgenden Umstände wurde sowohl während einer Schwangerschaft als auch bei der Verwendung von KOK (kombinierte orale Kontrazeptiva) beobachtet: Gelbsucht und/oder Juckreiz infolge eines Gallenstaus, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea minor, Herpes gestationis, otosklerosebedingter Hörverlust. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK ist jedoch nicht gesichert.

Obwohl KOK die Insulinwirkung im Körper und die Glucosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass das Behandlungsschema der KOK bei Diabetikerinnen verändert werden muss. Dennoch sollten Diabetikerinnen während der Behandlung mit KOK sorgfältig beobachtet werden.

Es können akute oder chronische Leberfunktionsstörungen auftreten.

Es gibt Berichte über eine Verschlechterung endogener Depressionen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa während der Behandlung mit KOK.

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

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene die Symptome des Angioödems hervorrufen oder verschlimmern.

Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen wie Lebertumore, Brustkrebs und Gebärmutterhalskrebs siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Ödeme	Folsäure- oder Tryptophan-Stoffwechselstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Migräne		
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmung, Siehe Abschnitt 4.4	Veränderungen der Libido		
Augenerkrankungen				Verminderte Verträglichkeit von Kontaktlinsen (ein Augenarzt sollte aufgesucht werden)
Gefäßerkrankungen			Thromboembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen, Übelkeit	Erbrechen, Durchfall		
Leber- und Gallenerkrankungen				Lebertumore (nach Langzeitanwendung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Chloasma (kann durch Sonnenlichtexposition verstärkt werden); Hautausschläge und Juckreiz (während Langzeitanwendung)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl in den Brüsten, Brustschmerz, Zwischenblutung		Galaktorrhoe, Vergrößerung der Brust, unspezifischer Fluor	
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Hypertonie	Gewichtsabnahme	

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

Akute Intoxikationen sind nicht bekannt. Auch bei Einnahme größerer Mengen von Tabletten durch Kleinkinder sind keine schweren Vergiftungserscheinungen zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene und Estrogene
ATC-Code: G03HB01

Wirkmechanismus

Cyproteronacetat hat antiandrogene und gestagene Wirkungen. Es blockiert Androgen-Rezeptoren. Über einen negativen Feedbackmechanismus des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Systems kann es außerdem die Androgensynthese reduzieren. Die Östrogenkomponente erhöht die Spiegel des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) und reduziert damit die Spiegel freier Androgene. Die Östrogenkomponente wirkt zusätzlich als Kontrazeptivum mit einem für Östrogene allgemein bekannten Wirkmechanismus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyproteronacetat wird annähernd vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Nach wiederholter Einnahme werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 10–15 ng/ml innerhalb von 2 h nach Anwendung erreicht. Die Fläche unter der Kurve für ein Dosisintervall im Steady state liegt im Bereich von 125 ng × h/ml. Die Elimination aus dem Plasma verläuft biphasisch mit Halbwertszeiten von weniger als 1 h bzw. 50–70 h. Es wurde eine totale Clearance von Cyproteronacetat aus dem Serum von 3,6 ml/min/kg ermittelt. Während eines Behandlungszyklus steigen die Residualspiegel (jeweils gemessen vor der nächsten Anwendung) etwa um das 2fache an.

Cyproteronacetat wird in der Leber metabolisiert. Ein Metabolit, 15β-Hydroxy-Cyproteron, ist pharmakologisch aktiv (antiandrogen) und hat eine der Muttersubstanz ähnliche Halbwertszeit. Die Ausscheidung erfolgt über den Faeces (65 %) und die Nieren (35 %). Das Enzym, welches an der Metabolisierung von Cyproteronacetat beteiligt ist, ist das Cytochrom P450 3A4.

Ethinylestradiol wird annähernd vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Nach wiederholter Einnahme werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 400 pg/ml innerhalb von 1–2 h nach Anwendung erreicht. Die Fläche unter der Kurve für ein Dosisintervall im Steady state liegt im Bereich von 2500 pg × h/ml. Die Elimination aus dem Plasma verläuft biph-

sisch mit Halbwertszeiten von etwa 6 h bzw. 20–30 h. Während eines Behandlungszyklus steigen die Residualspiegel (jeweils gemessen vor der nächsten Anwendung) etwa um 60 % an.

Ethinylestradiol wird während der Resorption metabolisiert (First-pass-Metabolismus) und unterliegt in erheblichem Maße dem enterohepatischen Kreislauf (40 % der angewendeten Dosis). Hauptmetaboliten sind das Sulfat- und das Glucuronsäurekonjugat. Die Ausscheidung erfolgt über den Faeces (60 %) und die Nieren (40 %) hauptsächlich als konjugierte Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

In tierexperimentellen Toleranzstudien wurden nach oraler Einnahme keine unerwarteten Ergebnisse berichtet, die gegen eine Anwendung von *Attempta-ratiopharm*® 35 in der empfohlenen Dosierung beim Menschen sprechen. Es wurden keine tierexperimentellen Sensibilitätsstudien zu Cyproteronacetat und Ethinylestradiol durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Östrogene zeigten in Tierversuchen schon in relativ geringen Dosen embryonale Wirkungen. Außer den bekannten Wirkungen auf die Sexualdifferenzierung (Missbildungen des Urogenitaltrakts, Feminisierung männlicher Feten) erbrachten Tierversuche darüber hinaus keine Hinweise bzgl. Teratogenität von Cyproteronacetat oder Ethinylestradiol.

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 Veränderung der DNA-Reparaturaktivität hervorrufen kann. Das Auftreten von DNA-Adduktbildung wurde bei Dosierungen beobachtet, die bei der Behandlung mit Cyproteronacetat angewendet werden. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit unklar.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Sexualhormone das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe oder Tumore stimulieren können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Sonstige 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 Sucrose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackungen aus PVC-/PVDC-/Aluminiumfolie

Packung mit 21 überzogenen Tabletten

Packung mit 3 × 21 überzogenen Tabletten

Packung mit 6 × 21 überzogenen Tabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

60439.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. November 2004

10. STAND DER INFORMATION

August 2017

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt