

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Midane-Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Dragee enthält 2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Ein Dragee enthält 41,19 mg Lactose-Monohydrat und 10,36 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette.

Midane-Dragees sind gelbliche, runde, bikonvexe, überzogene Tabletten.

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.

Midane sollte erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen zur Aknetherapie angewendet werden.

Da es sich bei Midane 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

Dosierung

Midane ist regelmäßig einzunehmen, damit die therapeutische Wirksamkeit und der gewünschte Empfängnischutz gewährleistet sind. Eine vorher verabreichte hormonale Konzeptionsverhütung muss abgesetzt werden. Das Dosierungsschema entspricht im Wesentlichen dem üblichen Einnahmeschema der meisten Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption. Daher müssen dieselben Regeln zur Verabreichung beachtet werden. Die unregelmäßige Einnahme von Midane kann zu Zwischenblutungen führen und die therapeutische und kontrazeptive Zuverlässigkeit beeinträchtigen.

Die Dragees müssen in der auf dem Blister angegebenen Reihenfolge jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, erforderlichenfalls mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Jeweils 1 Dragee muss täglich über 21 aufeinander folgende Tage eingenommen werden. Mit der Einnahme der Dragees aus dem nächsten Blister 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 des letzten Dragees ein und ist möglicherweise noch nicht beendet, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme

➤ ***Keine vorangegangene Einnahme hormonaler Kontrazeptiva (im vergangenen Monat):***

Mit der Einnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden. Ein Beginn ist auch vom 2. - 5. Tag an möglich, wobei während der ersten 7 Tage der Einnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung eines lokalen Verhütungsmittels empfohlen wird.

Amenorrhöische Frauen können an jedem beliebigen Tag mit der Therapie beginnen; in solchen Fällen wird der 1. Tag der Therapie mit dem 1. Tag des Zyklus gleichgesetzt und der Verabreichungsmodus wird dann entsprechend den Empfehlungen im vorangegangenen Abschnitt „Anwendung“ berechnet.

➤ **Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum/KOK), transdermalen Pflaster oder Vaginalring:**

Mit der Einnahme von Midane soll die Anwenderin vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten hormonhaltigen Tablette des bisher eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien bzw. hormonfreien Intervall beginnen.

Bei der vorherigen Anwendung eines Vaginalringes oder transdermalen Pflasters soll die Anwenderin mit der Einnahme von Midane 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 Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS):**

Die Umstellung von gestagenhaltigen Monopräparaten (Minipille) kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat oder Gestagen freisetzenden Intrauterinsystem (IUS) am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. Die Anwenderin soll aber in all diesen Fällen angewiesen werden, an den ersten 7 Tagen der Einnahme zusätzlich ein lokales Verhütungsmittel anzuwenden (mit Ausnahme der Rhythmismethode und der Temperaturmethode).

➤ **Nach einem Abort im 1. Trimenon:**

Mit der Einnahme von Midane kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind dann nicht erforderlich.

➤ **Nach einem Abort im 2. Trimenon oder einer Geburt:**

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“.

Der Verwenderin soll empfohlen werden, mit der Einnahme zwischen dem 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn soll der Verwenderin empfohlen werden, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn jedoch bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Nimmt die Verwenderin ein Dragee **weniger als 12 Stunden** zu spät ein, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Dragee-Einnahme soll so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Dragees sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein. Als Vorgangsweise beim Vergessen von Dragees sind grundsätzlich 2 Basisregeln zu beachten:

1. Die Dragee-Einnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Dragee-Einnahme über 7 zusammenhängende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erreichen.

Entsprechend können für die tägliche Praxis die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

- Woche 1

Die Einnahme des vergessenen Dragees soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Dragees zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewandt werden, jedoch nicht die Rhythmushmethode oder die Temperaturmethode. Wenn in den vergangenen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Dragees vergessen wurden und je näher diese im Bereich des einnahmefreien Intervalls lagen.

- Woche 2

Das vergessene Dragee soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wurde, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Dragees zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Dragee-Einnahme an den des ersten vergessenen Dragees vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Dragee vergessen wurde, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

- Woche 3

Ein voller Konzeptionsschutz kann aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Dragee-Einnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Dragee-Einnahme an den des ersten vergessenen Dragees vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:

1. Die Verwenderin soll das letzte vergessene Dragee einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Dragees zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus dem nächsten Blister wird direkt nach Aufbrauchen des aktuellen Blisters begonnen, d.h. zwischen den beiden Blistern soll keine Unterbrechung sein. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende des zweiten Blisters zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Dragee-Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Dragee-Einnahme aus dem aktuellen Blister empfohlen werden. Die Verwenderin sollte dann eine Einnahmepause von bis zu 7 Tagen einhalten, die Tage der vergessenen Dragee-Einnahme eingerechnet, und anschließend mit einer neuen Blisterpackung fortsetzen.

Nach vergessener Dragee-Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der ersten Einnahmepause muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastro-intestinalen Störungen

Bei schweren gastro-intestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind erforderlich.

Bei Erbrechen innerhalb von 3-4 Stunden nach der Dragee-Einnahme ist gemäß der Anleitung betreffend das Vorgehen bei vergessener Dragee-Einnahme wie unter Abschnitt „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ angegeben, zu verfahren. Falls die Verwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie das (die) Ersatzdragee(s) aus einem anderen Blister einnehmen.

Verschieben der Menstruation

Um die Monatsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen eines Blisters Midane direkt ohne Einnahmepause mit dem nächsten Blister begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während der Verlängerung der Einnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen Pause kann die Einnahme von Midane regulär fortgesetzt werden.

Zum Vorziehen der Monatsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blister (wie beim Hinauszögern der Monatsblutung).

Dauer der Anwendung

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt soll regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht.

Die Dauer der Anwendung hängt von der Schwere der Symptome der Androgenisierung und vom klinischen Status ab; im Allgemeinen soll die Behandlung über mehrere Monate durchgeführt werden. Akne und Seborrhoe sprechen üblicherweise früher an als Hirsutismus oder Alopezie.

Es wird empfohlen, Midane nach Abklingen der Symptome mindestens über weitere 3 bis 4 Zyklen einzunehmen. Sollte es einige Wochen oder Monate nach Absetzen des Präparates zu einem Rezidiv kommen, kann eine Wiederbehandlung mit Midane in Betracht gezogen werden. Im Fall einer Wiederbehandlung mit Midane (nach einem 4-wöchigen oder einem längeren pillenfreien Intervall) sollte das erhöhte VTE-Risiko in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Falls keine oder keine ausreichende Wirksamkeit bei Patientinnen mit schwerer Akne nach einer mindestens 6-monatigen Behandlung oder bei Patienten mit Hirsutismus nach einer mindestens 12-monatigen Behandlung erreicht wird, sollte die Therapie überdacht werden.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patientinnen

Midane ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Midane ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Behandlung mit Midane durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Midane-Dragees sollen im Ganzen, unzerkaut mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden. Es ist zu beachten, dass Midane-Dragees täglich zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen.

4.3 Gegenanzeigen

Östrogen-Gestagen-Kombinationen enthaltende Präparate dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während ihrer Einnahme auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1);
- Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5),
- 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);
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese;
- Schwere Lebererkrankung (einschließlich Ausscheidungsstörungen wie Dubin Johnson Syndrom und Rotor Syndrom), solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben;
- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumore;
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese;
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z.B. der Genitalien oder der Mammae), die sexualhormonabhängig sind;
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen;
- Bestehender Schwangerschaftswunsch, bestehende oder vermutete Schwangerschaft;
- Stillzeit;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Midane darf nicht an Männer verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von Midane sind unter besonderer Berücksichtigung der „Gegenanzeigen“ (Abschnitt 4.3) und „Warnhinweise“ (Abschnitt 4.4) eine vollständige medizinische Anamnese sowie eine gründliche somatische und gynäkologische Untersuchung erforderlich und in regelmäßigen Abständen zu wiederholen. Regelmäßige klinische 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 Midane zum ersten Mal auftreten könnten. Häufigkeit und Umfang dieser Untersuchungen sollen in Übereinstimmung mit den in der Praxis gültigen Richtlinien durchgeführt und für jede Frau individuell angepasst werden.

Es sind jedoch zumindest folgende Untersuchungen durchzuführen: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammae, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich Zervixzytologie.

Wird mit einer Therapie begonnen, sollten diese Untersuchungen etwa halbjährlich wiederholt werden.

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

Es soll darüber aufgeklärt werden, dass Präparate wie Midane nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragenen Krankheiten schützen.

Midane 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).

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 klinische und epidemiologische Erfahrung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen wie Midane basiert im Wesentlichen auf Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption. Daher gelten die folgenden Warnhinweise für Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption auch für Midane.

Warnhinweise

Gründe für das sofortige Absetzen

- Schwangerschaft
- erstmaliges Auftreten von Migräne-Kopfschmerz oder häufige und unüblich heftige Kopfschmerzen
- 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
- Verschlechterung einer bestehenden Depression oder erstmaliges Auftreten einer Depression

Faktoren, die eine sorgfältige Überwachung durch den behandelnden Arzt erfordern

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
- Lipidstoffwechselstörung
- Otosklerose
- multiple Sklerose
- Epilepsie
- Chorea minor
- depressive Zustände
- Migräne
- Porphyrie oder latente Tetanie
- Leberfunktionsstörungen
- Cholelithiasis
- Herz-Kreislaufkrankungen
- Nierenerkrankungen
- gutartige Tumore des Uterus
- Endometriose
- Erkrankungen der Brust

Liegt eine der nachstehend erwähnten Erkrankungen/Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Midane gegen die möglichen Risiken für die Frau abgewogen und mit dieser diskutiert werden, bevor sie sich dazu entschließt, Midane 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 Midane beendet werden sollte.

Kreislaufferkrankungen

- Die Anwendung von Midane birgt im Vergleich zu Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Midane 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 lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen (1-2% der Fälle).
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE bei Anwenderinnen von Midane 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 Midane 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.
- Folgende Symptome einer Venen- oder Arterienthrombose oder eines zerebrovaskulären Insults können 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 Midane 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 Midane 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 Midane 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 (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 Einnahme niedrig dosierter kombinierter oraler Kontrazeptiva (< 0,05 mg Ethinylestradiol).
 - Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Kreislaufereignissen verbunden wurden, einschließlich Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematoses, hämolytisch-urämischem Syndrom, chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.
 - Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne während der Anwendung von Midane (die möglicherweise Vorbote für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Midane sein.

Arterielle thromboembolische Ereignisse können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen. Die Möglichkeit eines erhöhten synergetischen Thromboserisikos sollte bei Frauen, die eine Kombination von Risikofaktoren oder einen höheren Schweregrad eines individuellen Risikofaktors aufweisen, in Betracht gezogen werden. Dieses erhöhte Risiko kann höher sein als das einfache kumulative Risiko der Faktoren. Midane sollte im Fall einer negativen Nutzen-Risiko-Einschätzung nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen, die Midane anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an Ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist Midane abzusetzen.

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

Tumorerkrankungen

• Zervixkarzinom

Der bedeutendste Risikofaktor für ein Zervixkarzinom ist eine persistente HPV Infektion. Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeiteinnahme von KOK weiter zu diesem erhöhten Risiko beitragen kann. In welchem Ausmaß dies allerdings damit zu verwechselnden Faktoren, wie etwa Zervix-Screening und dem Sexualverhalten einschließlich des Gebrauchs von Barrieremethoden zur Kontrazeption, zuzuschreiben ist, wird weiterhin kontrovers beurteilt.

• Mammakarzinom

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist. Nach Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva verschwindet das erhöhte Risiko allmählich innerhalb von 10 Jahren. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten

auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Verwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK-Verwenderinnen, die biologischen Wirkungen eines KOK oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die schon seit jeher ein KOK einnehmen, befindet sich der diagnostizierte Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als bei Frauen, die noch nie ein KOK angewandt haben.

- Lebertumore

In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva über das Auftreten von gutartigen und noch seltener bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt. Kommt es unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominelle Blutungen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

Bösartige Tumore 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 Midane, vorsichtshalber abgesetzt werden.

Sonstige Erkrankungen

- Hypertriglyzeridämie

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KOK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

- Hypertonie

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK oder Midane verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Entwickelt sich aber unter der Anwendung von KOK eine andauernde klinisch signifikante Hypertonie, sollen diese vorsichtshalber abgesetzt und die Hypertonie behandelt werden. Gegebenenfalls kann die neuerliche Einnahme von KOK erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

- Erkrankungen in der Schwangerschaft oder unter KOK-Anwendung

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; otosklerosebedingter Hörverlust; Epilepsie.

Während der Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung von endogenen Depressionen, Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa berichtet.

- Angioödem

Exogene Östrogene können Symptome eines angeborenen oder erworbenen Angioödems hervorrufen oder verschlechtern.

- Leberfunktionsstörungen

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Ein

Wiederauftreten eines erstmalig während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von steroidalen Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

- Diabetes

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen vor, welche ein niedrig dosiertes KOK (<0,05 mg Ethinylestradiol enthaltend) anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, die KOK einnehmen, sorgfältig überwacht werden.

- Chloasma

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung für Chloasma sollten während der KOK-Einnahme Sonnenlicht oder ultraviolette Bestrahlung meiden.

- Hirsutismus

Wenn sich ein Hirsutismus erst kürzlich entwickelt oder erheblich verschlechtert hat, müssen die Ursachen (androgenbildender Tumor, Nebennierenenzymdefekt) dafür differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

- Depressive Verstimmung und Depression

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.

Beeinträchtigung der Wirksamkeit

Kombinierte orale Kontrazeptiva haben, abhängig von der Beachtung der Anwendungshinweise, eine Versagerquote von 0,1 – 0,9% pro Jahr.

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Midane kann z.B. im Falle von vergessenen Dragees (siehe Abschnitt 4.2), gastro-intestinalen Störungen (Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) herabgesetzt sein.

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen Östrogen-Gestagen-Kombinationen kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.

Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten persistieren oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollen nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Die Entzugsblutung kann während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Falls das kombinierte orale Kontrazeptivum entsprechend den unter Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn jedoch das KOK vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht diesen Anweisungen entsprechend eingenommen wurde oder wenn bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des KOK fortgesetzt wird.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Saccharose. Patientinnen mit seltenen angeborenen Störungen wie Fructose-/Galactoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, Fructoseintoleranz oder Saccharose-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dragee, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Midane

Enzyminduktoren

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen. Die Anwendung lokaler Methoden zur Schwangerschaftsverhütung kann notwendig sein.

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

Substanzen, die die Clearance von Midane erhöhen sind z.B.:

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

Frauen, die mit Arzneimitteln dieser Art behandelt werden, sollten zusätzlich zu Midane vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode sollte während der Zeit der Einnahme der Begleitarmittel und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Wenn die Anwendung der Barrieremethode über das Ende der Tabletteneinnahme aus dem Blisterstreifen der Midane hinausgeht, soll direkt, ohne die übliche Pause, mit der Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen von Midane begonnen werden.

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von Midane

Viele HIV/HCV Protease Inhibitoren und Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren können, wenn sie gemeinsam mit Midane angewendet werden, die Plasmakonzentrationen von Östrogen und Gestagenen senken oder erhöhen. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen.

Substanzen, die die Clearance von Midane verringern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz von möglichen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unbekannt. Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Östrogen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

Etoricoxib Dosen von 60 – 120 mg/Tag haben eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Ethinylestradiol um das 1,4 – 1,6-fache gezeigt, wenn es gemeinsam mit einem kombinierten

hormonalen Kontrazeptivum, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, eingenommen wurde.

Einfluss von Midane auf andere Arzneimittel

Östrogen/Gestagen Kombinationen wie Midane können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebeskonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Cyclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Midane 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.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien an Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Anwenderinnen von Midane auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Midane wieder begonnen werden.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

Hinweis

Die Fachinformation der Begleitmedikation sollte zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Midane ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tritt während der Einnahme von Midane eine Schwangerschaft ein, ist die Einnahme sofort zu beenden (siehe Abschnitt 5.3).

Midane ist auch während der Stillzeit kontraindiziert. Cyproteronacetat geht in die Muttermilch über. Ca. 0,2 % der mütterlichen Dosis erreichen das Neugeborene über die Muttermilch, was einer Dosis von ca. 1 µg/kg entspricht. 0,02 % der mütterlichen Tagesdosis von Ethinylestradiol können bei vollständig ausgebildeter Laktation über die Muttermilch auf das Neugeborene übertragen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Midane sind Übelkeit, abdominale Beschwerden, Gewichtszunahme, Kopfschmerz, depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerz, Brustspannen. Diese Nebenwirkungen treten bei $\geq 1\%$ der Anwenderinnen auf.

Bei allen Frauen, die Midane anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$),
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: Verschlechterung der Symptome des hereditären und erworbenen Angioödems

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Gewichtszunahme

Gelegentlich: Flüssigkeitsretention

Selten: Gewichtsabnahme

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen

Gelegentlich: verminderte Libido

Selten: vermehrte Libido

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerz

Gelegentlich: Migräne

Augenerkrankungen:

Selten: Kontaktlinsenunverträglichkeit

Gefäßerkrankungen:

Selten: Thromboembolie.

Nicht bekannt: Blutdruckanstieg

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, abdominale Beschwerden
Gelegentlich: Erbrechen, Diarrhoe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Ausschlag, Urtikaria
Selten: Erythema nodosum, Erythema multiforme.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufig: Brustschmerzen, Brustspannen
Gelegentlich: Vergrößerung der Brust
Selten: Vaginalausfluss, Sekretion der Brust

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ein erhöhtes Risiko von arteriellen und venösen thrombotischen und thromboembolischen Ereignissen, inklusive Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, venöse Thrombose und Lungenembolie wurde bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 im Detail beschrieben.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von Frauen berichtet, die kombinierte orale Kontrazeptiva angewendet haben, und sind in Abschnitt 4.4 beschrieben:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Blutdruckanstieg
- Lebertumore (benigne oder maligne)
- Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen könnte es notwendig sein die Einnahme von KOK zu beenden, bis die Leberfunktionswerte wieder im Normalbereich sind.
- Chloasma
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, die mit der Einnahme von KOKs in Verbindung gebracht werden, deren Ursache jedoch nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea (Chorea minor), Herpes gestationis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyom.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Der Zusammenhang mit KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkung

Durchbruchblutungen und/oder ein Versagen der Verhütung können durch Wechselwirkungen von anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) mit oralen Kontrazeptiva auftreten (siehe Abschnitt 4.2).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schädliche Folgen bei Überdosierung vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen und Entzugsblutungen. Eine Entzugsblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Medikament 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, Cyproteron und Estrogen, ATC-Code: G03HB01

Wirkmechanismus

Die aus Talgdrüse und Haarfollikel bestehende Einheit stellt einen androgensensitiven Teil der Haut dar. Akne, Seborrhoe, Hirsutismus und Alopecia androgenetica sind durch Anomalien dieses Zielorgans hervorgerufene Krankheitsbilder, die möglicherweise durch eine gesteigerte Androgen-Sensitivität oder erhöhte Androgen-Plasmaspiegel verursacht werden. Beide Wirkstoffe von Midane haben einen günstigen Einfluss auf den Androgenüberschuss:

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. Dieser antigonadotrope Effekt wird durch Ethinylestradiol verstärkt, das auch die Synthese des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) im Plasma erhöht. Dadurch wird freies, biologisch verfügbares Androgen im Blutkreislauf reduziert.

Die kontraceptive Wirkung von Midane basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervixsekrets anzusehen sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Therapie mit Midane führt, gewöhnlich nach 3- bis 4monatiger Behandlung, zur Abheilung der bestehenden Akne-Effloreszenzen. 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 milden Formen von Hirsutismus und, insbesondere bei leicht vermehrter Gesichtsbehaarung, ist das Ergebnis erst nach mehrmonatiger Anwendung sichtbar.

Zusätzlich zur kontraceptiven Wirkung haben Estrogen-Gestagen-Kombinationen – abgesehen von unerwünschten Eigenschaften (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) positive Eigenschaften: Der Zyklus ist regelmäßiger, die Menstruation oft weniger schmerzhaft, und die Blutung ist leichter. Letzteres verringert die Häufigkeit von Eisenmangel.

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 Patientenjahren)	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	129,1/100.000	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

Cyproteronacetat

Resorption

Cyproteronacetat (CPA) wird nach oraler Anwendung rasch und vollständig resorbiert. Die einmalige Einnahme von Midane bewirkt maximale Serumkonzentrationen von 15 ng Cyproteronacetat/ml nach 1,6 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat ist nahezu vollständig (88 % der Dosis).

Verteilung

Cyproteronacetat ist nahezu vollständig an Serumalbumin gebunden. Nur ca. 3,5 - 4,0 % der gesamten Arzneimittelkonzentration im Serum liegen als freies Steroid vor. Der Ethinylestradiol-induzierte Anstieg des SHBG beeinflusst die Serumproteinbindung von Cyproteronacetat nicht. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Cyproteronacetat beträgt ca. 986 ± 437 l.

Biotransformation

Cyproteronacetat wird nahezu vollständig metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Plasma ist das 15 β -OH-CPA, mit antiandrogener Wirkung, das über das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 gebildet wird. Die Gesamtclearance aus dem Serum beträgt 3,6 ml/min/kg.

Elimination

Die Cyproteronacetat - Serumspiegel nehmen zweiphasig ab mit einer Halbwertszeit von ca. 0,8 h und ca. 2,3 - 3,3 Tagen. Cyproteronacetat wird teilweise in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von ca. 1:2 ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von ca. 1,8 Tagen eliminiert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat wird durch die SHBG-Spiegel nicht beeinflusst. Bei täglicher Einnahme nehmen die Serumspiegel um etwa das 2,5-fache zu, wobei der Steady state in der zweiten Hälfte des Verabreichungszyklus erreicht wird.

Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Spitzenspiegelkonzentrationen von ca. 71 pg/ml werden nach 1,6 Stunden erreicht. Bei der Resorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol extensiv metabolisiert, was zu einer durchschnittlichen oralen Bioverfügbarkeit von ca. 40-45% mit einer großen interindividuellen Variation von ca. 20-65% führt.

Verteilung

Ethinylestradiol ist in hohem Maße, aber unspezifisch, an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98%) und bewirkt einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ca. 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxilierung metabolisiert und in eine Vielzahl von hydroxilierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Glucuronid- und Sulfatkonjugate vorliegen. Die Clearance beträgt ca. 2,3-7 ml/min/kg.

Elimination

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit Halbwertszeiten von ca. 1h bzw. 10 - 20 h ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von ca. 24 h eliminiert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Der Steady state wird in der zweiten Hälfte des Verabreichungszyklus erreicht, wobei die Serumkonzentrationen um 60% höher sind als nach Verabreichung einer Einzeldosis.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ethinylestradiol

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt. Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für die Anwendung beim Menschen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumore fördern können.

Cyproteronacetat

Systemische Toxizität

Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe ergaben eine niedrige Toxizität.

Embryotoxizität/Teratogenität

Untersuchungen zur Embryotoxizität mit der Kombination der beiden Wirkstoffe ergaben keine Auswirkungen, die auf einen teratogenen Effekt nach der Behandlung während der Organogenese vor der Entwicklung der äußeren Geschlechtsorgane hinweisen. Die Verabreichung von Cyproteronacetat in höheren Dosen während der hormonsensitiven Differenzierungsphase der Geschlechtsorgane führte zu Zeichen einer Verweiblichung von männlichen Föten. Die Beobachtung von männlichen neugeborenen Kindern, die in utero Cyproteronacetat ausgesetzt waren, ergab keine Zeichen einer Verweiblichung. Dennoch ist Midane in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Genotoxizität und Karzinogenität

Anerkannte Tests zur ersten Abschätzung einer Genotoxizität erbrachten für Cyproteronacetat negative Ergebnisse. Allerdings zeigten weitere Tests, dass Cyproteronacetat Addukte mit der DNA (sowie eine Erhöhung der DNA-Reparationsaktivität) in Leberzellen von Ratten und Affen sowie in frisch isolierten menschlichen Leberzellen bilden kann; der Spiegel der DNA-Addukte in Leberzellen von Hunden war äußerst niedrig.

Diese DNA-Addukt-Bildung trat bei systemischen Expositionen auf, die möglicherweise bei den empfohlenen Dosierungsschemata für Cyproteronacetat zustande kommen können. Eine in-vivo-Folge der Behandlung mit Cyproteronacetat bei weiblichen Ratten war die erhöhte Inzidenz von fokalen, möglicherweise präneoplastischen Leberläsionen, bei denen die zellulären Enzyme verändert waren und eine erhöhte Mutationsrate bei transgenen Ratten, die ein bakterielles Gen als Ziel der Mutation tragen.

Die derzeitige klinische Erfahrung und fundierte epidemiologische Untersuchungen legen keine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen nahe. Untersuchungen 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. Allerdings muss daran gedacht werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumore fördern können. Insgesamt ergeben sich aus diesen Resultaten keine Bedenken für die Anwendung von Midane 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, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.

Tablettenüberzug:

Hypromellose, Macrogol 400, Carnaubawachs, gebleichtes Wachs, Schellack und Saccharose.
Farbstoffe: Titandioxid (E171), Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172 gelb), Eisen(III)-oxid (E172 rot), Eisen(II,III)-oxid (E172 schwarz) und Chinolingelb (E104).

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

PVC/Aluminium-Blisterpackungen; jeder Blister enthält 21 Dragees.
Originalpackungen zu 21, 63 (3 x 21) und 126 (6 x 21) Dragees

Es werden möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pelpharma Handels GmbH
Wohndorfweg 36
A-3001 Tulbing

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25324

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

11. REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.