ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alisma Gynial 2 mg/0,035 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose-Monohydrat: 47,4 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gelblich bis gelbbraune, runde Filmtablette

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.

Alisma Gynial ist erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlung zur Aknetherapie anzuwenden.

Da es sich bei Alisma Gynial 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

Alisma Gynial unterdrückt die Ovulation und ist damit kontrazeptiv wirksam. Patientinnen, die Alisma Gynial anwenden, dürfen deshalb nicht zusätzlich ein hormonelles Empfängnisverhütungsmittel anwenden, da dies zu einer Überdosierung mit Hormonen führt und für einen effektiven Konzeptionsschutz nicht erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.3). Aus demselben Grund dürfen Frauen, die schwanger werden wollen, Alisma Gynial nicht anwenden.

Dosierung

Alisma Gynial muss regelmäßig eingenommen werden, um einen ausreichenden therapeutischen Effekt und eine effektive kontrazeptive Wirkung zu entfalten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinanderfolgende Tage muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt, die häufig am 2. - 3. Tag nach Einnahme der letzten Tablette beginnt und noch andauern kann, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Der Empfängnisschutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag und besteht auch während der 7-tägigen Pausen. Die gleichzeitige Anwendung hormonaler Empfängnisverhütungsmittel muss deswegen unterbleiben.

Beginn der Einnahme

- *Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)*

Die Einnahme von täglich 1 Tablette wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Menstruation) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage des Einnahmezyklus eine zusätzliche Schutzmaßnahme (Barrieremethode) zur Empfängnisverhütung empfohlen.

Nur Frauen, die amenorrhöisch sind, fangen mit der vom Arzt verordneten Therapie sofort an; in diesem Fall ist der 1. Einnahmetag mit dem 1. Zyklustag gleichzustellen und entsprechend den folgenden Empfehlungen weiterzurechnen.

- *Vorangegangene Einnahme eines Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption oder Anwendung eines Vaginalringes oder eines transdermalen Pflasters*

Mit der Einnahme von Alisma Gynial soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates (oder nach der Entfernung des Rings oder des Pflasters) begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen Tabletten-freien (Ring-freien, Pflaster-freien) Intervall, beziehungsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates.

- *Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)*

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag mit der Einnahme von Alisma Gynial begonnen werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme erforderlich.

- *Nach einem Abort im ersten Trimenon*

Es kann sofort mit der Einnahme begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung erforderlich.

- *Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon*

Die Einnahme soll an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt hat regelmäßig zu 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 ist die Behandlung über mehrere Monate durchzuführen. Akne und Seborrhoe sprechen üblicherweise früher an als Hirsutismus oder Alopezie.

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

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wenn die Einnahme einer Alisma Gynial-Tablette zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muss sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Alle darauffolgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist nicht eingeschränkt. Wenn der Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr zuverlässig. Bei vergessener Tabletteneinnahme sind grundsätzlich 2 Punkte zu berücksichtigen:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um einen ausreichenden Konzeptionsschutz aufzubauen, d.h. eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- **Woche 1**

Die Einnahme der vergessenen Tablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen muss jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

- **Woche 2**

Die Einnahme der vergessenen Tablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, ist die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen.

- **Woche 3**

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h. zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, anschließen soll. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Blisterpackung begonnen.

Bei vergessener Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung im nächsten regulären einnahmefreien Intervall ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen.

Ausbleiben der Entzugsblutung

Wenn die Entzugsblutung ausbleibt, ist die Anwendung bis zum sicheren Ausschluss einer Schwangerschaft nicht fortzusetzen.

Verhalten bei Zwischenblutungen

Bei Zwischenblutungen ist die Einnahme von Alisma Gynial unbedingt fortzusetzen. Schmierblutungen sistieren meist von selbst. Sistieren Durchbruch-blutungen nicht oder wiederholen sie sich, ist zum Ausschluss eines organischen Leidens eine eingehende Untersuchung mit Abrasio indiziert.

Das Gleiche gilt bei Schmierblutungen, die mehrere Zyklen nacheinander in unregelmäßigen Abständen oder erstmalig nach längerer Anwendung von Alisma Gynial auftreten. In diesen Fällen werden die Blutungen meist durch organische Veränderungen und nicht durch das Präparat verursacht.

Verhalten bei Erbrechen oder schwerem Durchfall

Erbrechen oder schwerer Durchfall führen möglicherweise zu einer nicht vollständigen Aufnahme der Wirkstoffe. Zusätzliche andere, nichthormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) sind anzuwenden. Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette empfiehlt sich die unter „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise anzuwenden. Wenn die betroffene Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Leber

Nach dem Abklingen einer Virushepatitis (Normalisierung der Leberparameter) sind etwa sechs Monate abzuwarten, bevor man Präparate wie Alisma Gynial anwendet.

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

Präparate mit einer Estrogen/Gestagen-Kombination dürfen nicht beim Vorliegen einer der unten angeführten Umstände angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Störungen zum ersten Mal während der Einnahme des Kombinationspräparates auftreten, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1),
- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- Bestehende oder vorausgegangene Arterienthrombose (z. B. Myokardinfarkt) oder vorausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke),
- 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 (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans),
- 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
- Schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben,
- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren,
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- Migräne mit fokalen, neurologischen Symptomen in der Anamnese,

- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z.B. der Genitalien oder der Mammae), die Sexualhormon-abhängig sind,
- Bestehende oder vermutete Schwangerschaft,
- Angestrebte Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.

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

Alisma Gynial darf nicht an Männer verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alisma Gynial 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 muss regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht (siehe Abschnitt 4.2).

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Anwendung müssen eine gründliche allgemeine Untersuchung (u. a. Körpergewicht, Blutdruck, Herz, Beine und Haut, Untersuchung des Urins auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) sowie gynäkologische Untersuchungen (einschließlich der Mammae und eines zytologischen Abstrichs von Portio und aus Cervix uteri) durchgeführt und eine sorgfältige Familienanamnese erhoben werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen zu können. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen Abständen.

Störungen des Gerinnungssystems sind auszuschließen, wenn bei Blutsverwandten bereits im jüngeren Alter thromboembolische Krankheiten (z. B. tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Herzinfarkt) aufgetreten sind.

Es muss des Weiteren darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva nicht gegen HIV-Infektionen (AIDS) und andere sexuell übertragbare Krankheiten schützt.

Liegt eine der nachstehend erwähnten Erkrankungen/ Risikofaktoren vor, muss der Nutzen der Anwendung von Alisma Gynial gegen die möglichen Risiken für die Frau abgewogen und mit dieser diskutiert werden, bevor sie sich dazu entschließt, Alisma Gynial anzuwenden. Bei einer Verschlimmerung/Exazerbation oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren muss die Frau sich an ihren Arzt wenden. Der Arzt entscheidet dann, ob die Anwendung von Alisma Gynial beendet werden muss.

Kreislaufkrankungen

- Die Anwendung von Alisma Gynial 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 Alisma Gynial 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 Alisma Gynial 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 Alisma Gynial umfasst wahrscheinlich Patientinnen, die ein angeborenes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie z. B. aufgrund des polyzystischen 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, ist dringend zu raten, nicht zu rauchen, wenn sie Alisma Gynial anwenden wollen);
 - positiver Familienanamnese (d. h. eine venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, ist die Frau zur Beratung an einen Facharzt zu überweisen, 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 wiederaufzunehmen. Wenn die Anwendung von Alisma Gynial 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, ist dringend zu raten, nicht zu rauchen, wenn sie Alisma Gynial 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;
- Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Kreislaufereignissen verbunden wurden, einschließlich Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematodes, hämolytisch-urämischem

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 Alisma Gynial (die möglicherweise Vorboten für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Alisma Gynial sein.

Frauen, die Alisma Gynial anwenden, sind spezifisch darauf hinzuweisen, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an Ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist Alisma Gynial abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulanzen (Cumarine) müssen geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung muss 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).

Die Möglichkeit eines erhöhten synergetischen Thromboserisikos muss 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. Alisma Gynial darf im Fall eines negativen Nutzen-Risiko-Einschätzung nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, welche Rolle hier die schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) spielen.

Eine Metaanalyse, in die 54 epidemiologische Untersuchungen eingingen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs bei Frauen, die zurzeit kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption schrittweise wieder zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig oder in letzter Zeit kombinierte orale Kontrazeptiva genommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Untersuchungen geben keinen Aufschluss über die Ursache. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei Anwenderinnen von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption, die biologischen Wirkungen dieser Arzneimittel oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die schon seit jeher kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, befindet sich diagnostizierter Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als der Brustkrebs, der bei Frauen, die noch nie Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption angewandt haben, diagnostiziert wird.

In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen, zu denen auch die in Alisma Gynial enthaltenen Wirkstoffe gehören, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, zu deren möglichen Komplikationen lebensgefährliche Blutungen in die Bauchhöhle gehören können. Wenn unklare Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, ist ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen.

Bösartige Tumoren können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Meningeom

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

Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie oder entsprechender familiärer Vorgeschichte kann das Risiko einer Pankreatitis unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva erhöht sein.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK oder Alisma Gynial 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.

Berichten zufolge sind während der Schwangerschaft und unter der Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums folgende Erkrankungen aufgetreten oder haben sich verschlimmert, wobei jedoch bislang kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva nachgewiesen werden konnte: cholestatische Gelbsucht und/oder cholestatischer Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingte Mittelohr-Schwerhörigkeit, Epilepsie.

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

Bei akuter oder chronischer Leberfunktionsstörung ist ein Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva erforderlich, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisiert haben. Darüber hinaus erfordert ein Wiederauftreten von cholestatischer Gelbsucht und/oder cholestatischem Pruritus, die/der bereits bei einer früheren Schwangerschaft oder Anwendung von Steroid- oder Sexualhormonen aufgetreten ist, das Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva.

Auch wenn kombinierte orale Kontrazeptiva u. U. auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz wirken können, gibt es keinerlei Hinweise auf eine Notwendigkeit, die Dosierung kombinierter oraler Kontrazeptiva bei Diabetikerinnen zu modifizieren. Allerdings sind Diabetikerinnen – insbesondere bei der ersten Anwendung eines solchen Präparats – engmaschig zu überwachen.

Ferner wurde über eine Verschlechterung von endogener Depression und Epilepsie unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva berichtet. 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.

Das Auftreten von M. Crohn sowie Colitis ulcerosa wurde in einen Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva gebracht.

Gelegentlich kann es zu Chloasma kommen, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Vorgeschichte. Frauen mit dieser Prädisposition sollten daher während der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva direkte Sonneneinstrahlung oder UV-Licht meiden.

Hat sich bei Frauen mit Hirsutismus vor kurzem die Symptomatik deutlich verschlechtert, müssen die einschlägigen Ursachen (androgenbildender Tumor, adrenokortikale Enzymstörungen) differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Alisma Gynial kann reduziert werden, wie z. B. im Falle einer vergessenen Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (Abschnitt 4.2) oder bei bestimmter begleitender Medikation (Abschnitt 4.5).

Bei manchen Frauen kann es nach einem Absetzen von Alisma Gynial zu Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe kommen, insbesondere, wenn diese Ereignisse auch schon vor Anwendung des Präparats auftraten. Die Frauen sind bezüglich dieser Möglichkeit aufzuklären.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alisma Gynial nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Alisma Gynial

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 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.

Frauen, die mit Arzneimitteln dieser Art behandelt werden, müssen zusätzlich zu Alisma Gynial vorübergehende eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden.

Die Barrieremethode ist während der Zeit der Einnahme der Begleitarmittel und noch 28 Tage nach deren Absetzen anzuwenden.

Wenn die Anwendung der Barrieremethode über das Ende der Tabletteneinnahme aus der Blisterpackung der Alisma Gynial hinausgeht, soll direkt, ohne die übliche Pause, mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung Alisma Gynial begonnen werden.

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

Substanzen, die die Clearance von Alisma Gynial erhöhen (verminderte Wirksamkeit von Alisma Gynial durch Enzyminduktion) sind z.B.:

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

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von Alisma Gynial, z.B.:

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

Daher muss 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 kombinierten oralen Kontrazeptiva 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 Östrogen/Gestagen-Kombinationen auf andere Arzneimittel

Östrogen/Gestagen Kombinationen wie Alisma Gynial können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebkonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

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 Interaktionen

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

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

Andere Formen 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-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

Beachte: Die Fachinformation der Begleitmedikation muss zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Alisma Gynial ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tritt unter der Anwendung von Alisma Gynial eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme von Alisma Gynial ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Stillzeit

Alisma Gynial ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Cyproteronacetat geht in die Muttermilch über. Etwa 0,2 % der maternalen Dosis können auf den gestillten Säugling übertragen werden, was einer Dosis von etwa 1 µg/kg entspricht. Etwa 0,02 % der maternalen Dosis von Ethinylestradiol können auf den gestillten Säugling übertragen werden.

Fertilität

Alisma Gynial ist bei Frauen, die schwanger werden möchten, kontraindiziert. Aufgrund seiner Zusammensetzung hat Alisma Gynial bei regelmäßiger Einnahme eine kontrazeptive Wirkung.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Hypertonie, Störung der Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Varizen, vorausgegangene Phlebitiden und Thrombosen) weiter erhöht werden, siehe Abschnitt 4.4” Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung”.

Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Lebertumoren, Zervix- und Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4.

Von KOK-Anwenderinnen wurden folgende sonstige Nebenwirkungen berichtet:

<i>Systemorgan- klasse</i>	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen			
	Häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)	Selten ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augen- erkrankungen			Kontaktlinsen- intoleranz	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich- keitsreaktionen	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Unter-suchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme	
Stoffwechsel und Ernährungs- störungen		Flüssigkeits- retention		

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Gefäß-erkrankungen			Thromboembolie	erhöhter Blutdruck
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmungen, Stimmungsschwankungen	Libido vermindert	Libido gesteigert	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Brustspannungen, Zwischenblutungen	Hypertrophie der Brust	Brustdrüsensekretion, Veränderung des Vaginalsekrets	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Urtikaria, Chloasma	Erythema nodosum, Erythema multiforme	

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 Cyproteron/Ethinylestradiol 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

Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen liegen nicht vor. Ausgehend von den mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und Entzugsblutungen. Eine Entzugsblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Arzneimittel versehentlich einnehmen. Es gibt kein Antidot; falls nötig, erfolgt eine symptomatische Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Antiandrogene und Estrogene, Cyproteron und Estrogen

ATC-Code: G03HB01

Die Haarfollikeltalgrüse ist androgen-sensitiv. Akne und Seborrhö beruhen u.a. auf einer gestörten Talgdrüsenfunktion, hervorgerufen durch eine erhöhte periphere Empfindlichkeit oder erhöhte Androgenwerte im Plasma. Beide Wirkstoffe in Alisma Gynial haben einen positiven Therapieeffekt. Cyproteronacetat verdrängt kompetitiv Androgene am Erfolgsorgan und hebt damit die Androgenwirkung auf. Durch einen antigonadotropen Effekt wird die Androgenkonzentration im Plasma gesenkt. Dieser Effekt wird durch Ethinylestradiol verstärkt, das zu einer Up-Regulation des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) führt. Im Plasma frei verfügbares Androgen wird reduziert. Die Behandlung mit Cyproteron/Ethinylestradiol führt gewöhnlich nach 3 bis 4 Monaten zur Heilung der Effloreszenzen der Akne. Die Fettigkeit von Haut und Haaren verschwindet früher. Androgenbedingter Haarverlust wird ebenfalls verringert. In der Behandlung des Hirsutismus der Frau muss darauf hingewiesen werden, dass dieser Effekt nur langsam eintritt. Eine erkennbare Wirkung tritt erst nach einigen Monaten auf.

Cyproteronacetat ist auch ein starkes Gestagen, das in der kombinierten Anwendung mit Ethinylestradiol eine kontrazeptive Wirkung besitzt. Sie beruht auf dem Zusammenspiel zentraler und peripherer Mechanismen, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderungen des Zervixsekrets anzusehen sind. Darüber hinaus bietet das Endometrium infolge der morphologischen und enzymatischen Veränderungen äußerst ungünstige Verhältnisse für eine Nidation.

Meningeom

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

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

Resorption

CPA wird nach oraler Gabe über einen weiten Dosisbereich vollständig resorbiert. Die Einnahme von Alisma Gynial führt nach 1,6 Stunden zu einem maximalen Serumspiegel von 15 ng CPA/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA beträgt 88 %. Die relative Bioverfügbarkeit von CPA aus Alisma Gynial, verglichen mit einer wässrigen Mikrokristallsuspension, betrug 109 %.

Verteilung

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

Stoffwechsel

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

Ausscheidung

Die Serumkonzentrationen sinken in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen ab. Die Clearance von CPA aus Serum beträgt 3,6 ml·min⁻¹·kg⁻¹.

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

Steady-State-Bedingungen

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

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Ethinylestradiol (EE₂)

Resorption

Oral verabreichtes EE₂ wird rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme von Alisma Gynial werden nach 1,7 Stunden maximale EE₂-Spiegel von etwa 80 pg/ml gefunden.

Die relative Bioverfügbarkeit von EE₂ aus Alisma Gynial, bezogen auf eine wässrige Mikrokristsuspension, war nahezu vollständig.

Verteilung

Für EE₂ wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg ermittelt.

EE₂ wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden. 2 % der Substanz liegen in freier Form vor.

Die Bioverfügbarkeit von EE₂ kann durch andere Arzneistoffe in beiden Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hohen Dosen von Vitamin C. Bei wiederholter Einnahme induziert EE₂ die hepatische Synthese von SHBG und kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Unter der Behandlung mit vergleichbaren Präparaten zu Alisma Gynial wurde ein Anstieg der SHBG-Spiegel von etwa 100 nmol/l auf 300 nmol/l und der CBG-Spiegel von etwa 50 µg/ml auf 95 µg/ml beobachtet.

Stoffwechsel

Während der Resorption und der ersten Passage durch die Leber wird EE₂ metabolisiert, woraus sich eine verminderte absolute und variable orale Bioverfügbarkeit ergibt.

Für EE₂ wurde eine metabolische Clearance aus Plasma von etwa 5 ml/min/kg ermittelt.

Ausscheidung

Die EE₂-Konzentrationen sinken im Plasma in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 1 – 2 Stunden und ca. 20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur nach Verabfolgung höherer Dosen berechnet werden.

Unverändertes EE₂ wird nicht ausgeschieden. Die Metabolite von EE₂ werden über die Niere und Galle in einem Verhältnis von 4 : 6 mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Tag ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Entsprechend der terminalen Halbwertszeit der Disposition von EE₂ aus dem Serum und der täglichen Einnahme beobachtet man gegenüber der Einmalgabe einen Anstieg der EE₂-Konzentration um 30 – 40 %, wobei nach 3 – 4 Tagen ein Plateau erreicht wird.

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. In tierexperimentellen Untersuchungen beschränkten sich die Wirkungen von Ethinylestradiol auf diejenigen, die durch die bekannte pharmakologische Wirkung des Präparats bedingt sind. Präklinische Daten zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Cyproteronacetat

Systemische Toxizität

Aus Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe ergaben sich keine Hinweise auf spezifische Risiken bei der Anwendung von Alisma Gynial.

Reproduktionstoxizität, Teratogenität

Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane verursacht nach hohen Dosierungen bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen. Die Beobachtung von männlichen Neugeborenen, die intrauterin gegenüber Cyproteronacetat exponiert waren, hat keine Feminisierungserscheinungen ergeben. Dennoch ist die Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung von Alisma Gynial. Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben für eine Behandlung während der Organogenese (Behandlungsende vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane) keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial, das über die bekannte Beeinflussung der Differenzierung des männlichen Genitaltraktes hinausginge.

Gentoxizität, Karzinogenität

Die Prüfung von Cyproteronacetat in einer anerkannten Standard-Testbatterie ergab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In weiteren Untersuchungen führte Cyproteronacetat jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten, Affen und Menschen.

Diese DNA-Adduktbildung wurde unter Expositionsbedingungen beobachtet, die bei empfohlener therapeutischer Dosierung auftreten könnten. Eine Folge der In-vivo-Behandlung war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberzellherde mit veränderter Enzymexpression in weiblichen Ratten.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit ungewiss. Die bisherige klinische Erfahrung weist nicht auf erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen hin.

Untersuchungen zur Tumorigenität an Nagern ergaben für Cyproteronacetat keine im Vergleich zu anderen Steroidhormonen prinzipiell abweichenden Befunde. Dennoch muss daran gedacht werden, dass Sexualsterioide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Resultaten keine Bedenken für die Anwendung von Alisma Gynial 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
Maisstärke
Maltodextrin
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 4000
Lactose-Monohydrat
Natriumcitrat
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid schwarz(E 172)
Chinolingelb (E 104)
Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PE/PVdC/Aluminiumfolie zu
21 Filmtabletten
3 x 21 Filmtabletten
6 x 21 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gynial GmbH
Ungargasse 37/4/1
1030 Wien
Österreich
Tel.: + 43 1 890 14 54
E-Mail: qm@gynial.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140236

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.08.2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.08.2020

10. STAND DER INFORMATION

11.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.