

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Jennifer® 35 2 mg/0,035 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält:

2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol

Sonstiger Bestandteil: Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtabletten

Die Filmtabletten sind gelb, rund und bikonvex.

### 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.

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

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Filmtabletten müssen in regelmäßigen Zeitabständen eingenommen werden. Eine unregelmäßige Einnahme kann zu Durchbruch- und/oder Schmierblutungen führen sowie die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigen.

Jennifer® 35 unterdrückt die Ovulation und verhindert dadurch eine Empfängnis. Patientinnen, die Jennifer® 35 einnehmen, sollten kein weiteres hormonelles Kontrazeptivum anwenden, da dies zu einer Überdosierung mit Hormonen führen kann und für eine effektive Empfängnisverhütung nicht erforderlich ist.

Wenn zuvor kein orales Kontrazeptivum eingenommen wurde (während des vorangegangenen Monats)

##### 1. Einnahmezyklus

21 Tage lang 1 Filmtablette täglich, beginnend am 1. Tag des Menstruationszyklus, wobei der 1. Tag der Blutung als Tag 1 gezählt wird.

Es ist erlaubt, an den Tagen 2 bis 5 des Menstruationszyklus zu beginnen. Im 1. Einnahmezyklus sind in diesem Fall jedoch

an den ersten 7 Einnahmetagen zusätzliche (nicht-hormonelle) empfängnisverhütende Maßnahmen erforderlich.

##### Weitere Einnahmezyklen

Jeder weitere Behandlungszyklus wird folgend auf 7 tablettenfreie Tage nach dem vorherigen Einnahmezyklus begonnen.

Wenn die kontrazeptive Wirkung von Jennifer® 35 genutzt werden soll, so ist es unverzichtbar, dass die vorgegebenen Anweisungen strikt befolgt werden. Sollte in der tablettenfreien Zeit eine Menstruationsblutung ausbleiben, muss vor einer weiteren Einnahme eine mögliche Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Wenn von einem anderen hormonellen Kontrazeptivum gewechselt und die kontrazeptive Wirkung von Jennifer® 35 genutzt wird, sollten die folgenden Anweisungen befolgt werden:

**Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK, orale bzw. vaginale Darreichungsform oder TTS)**

Mit der Einnahme von Jennifer® 35 sollte am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (bzw. nach Entfernen des Pflasters oder des Vaginalrings) des zurückliegenden Einnahmezyklus, jedoch spätestens nach dem üblichen Tabletten-, Pflaster- bzw. Ringfreien Zeitraum oder nach der Einnahme der Placebotabletten einer „Alle-Tage-Pille“, begonnen werden.

**Wechsel von einem reinen Gestagenpräparat (Minipille/Progesterone-only Pill [POP], Injektionen, Implantate)**

Der Wechsel von einer Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen. Bei Implantaten sollte der Wechsel am Tag der Entfernung des Implantats beginnen. Bei Injektionen sollte der Wechsel zum Zeitpunkt der nächsten ursprünglich vorgesehenen Injektion beginnen. In all diesen Fällen werden in den ersten 7 Tagen der Einnahme der Filmtabletten zusätzliche (nicht-hormonelle) empfängnisverhütende Maßnahmen benötigt.

##### Nach Abort im 1. Trimenon

Die Einnahme von Jennifer® 35 kann sofort (am Tag des Abortes) begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich.

##### Nach Entbindung oder nach Abort im 2. Trimenon

Die Einnahme von Jennifer® 35 während der Stillzeit ist kontraindiziert (s. Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

Nach der Entbindung oder nach einem Abort im 2. Trimenon sollte mit der Einnahme von Jennifer® 35 an den Tagen 21 bis 28 begonnen werden. Falls mit der Einnahme später begonnen wird, wird empfohlen in den ersten 7 Tagen der Einnahme zusätzliche (nicht-hormonelle) kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen. Wenn bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft vor dem Beginn des ersten Einnahmezyklus ausgeschlossen werden, oder die Patientin sollte mit der Einnahme bis zum Auftreten der nächsten Menstruation warten.

##### Vergessene Einnahmen

Wenn die Anwenderin die Einnahme einer Filmtablette um **weniger als 12 Stunden** versäumt hat, bleibt der kontrazeptive Schutz erhalten. Die Anwenderin sollte die vergessene Filmtablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert. Der Rest der Filmtabletten ist wie gewohnt einzunehmen.

Wurde die Einnahme der Filmtablette um **mehr als 12 Stunden** versäumt, kann der kontrazeptive Schutz vermindert sein. Die Handhabung vergessener Filmtabletten kann durch 2 grundsätzliche Regeln bewerkstelligt werden:

1. Die Einnahme darf nie mehr als 7 Tage verschoben werden.
2. Es braucht 7 Tage Behandlung ohne Versäumnung, um eine ausreichende Unterdrückung des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Systems zu erzielen.

Folgende Anweisung kann für die tägliche Praxis gegeben werden:

##### 1. Woche

Die versäumte Filmtablette sollte so bald als möglich eingenommen werden, auch wenn das bedeutet, dass 2 Filmtabletten zum selben Zeitpunkt eingenommen werden. Danach sind die Filmtabletten wie üblich weiter einzunehmen. Es wird empfohlen, für die nächsten 7 Tage zusätzlich nicht-hormonelle Kontrazeptiva, z.B. ein Kondom, zu verwenden. Hat in den vorherigen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden. Je mehr Filmtabletten versäumt wurden und je näher der Zeitpunkt zu den tablettenfreien Tagen liegt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden.

##### 2. Woche

Die versäumte Filmtablette sollte so bald als möglich eingenommen werden, auch wenn das bedeutet, dass 2 Filmtabletten zum selben Zeitpunkt eingenommen werden. Dann ist wie üblich fortzufahren. Unter der Bedingung, dass alle Filmtabletten an den vorangegangenen 7 Tagen richtig eingenommen wurden, müssen keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen angewendet werden. Ist das nicht der Fall, oder wurde mehr als 1 Filmtablette versäumt, wird empfohlen, an den folgenden 7 Tagen eine zusätzliche nicht-hormonelle kontrazeptive Maßnahme zu treffen.

##### 3. Woche

Das Risiko einer verminderten Sicherheit droht durch die kommende tablettenfreie Zeit. Wird die Einnahme der Filmtabletten wie beschrieben angepasst, kann eine Verminderung des kontrazeptiven Schutzes verhindert werden. Bei Befolgen einer der beiden folgenden Regeln ist es daher nicht notwendig, zusätzliche nicht-hormonelle kontrazeptive Maßnahmen zu treffen, vorausgesetzt es wurden in den letzten 7 Tagen vor der versäumten Filmtablette alle Filmtabletten genommen. Ist das nicht der Fall, muss die erste der beiden Regeln befolgt werden und zur gleichen Zeit für die nächsten 7 Tage eine zusätzliche nicht-hormonelle kontrazeptive Maßnahme ergriffen werden.

1. Die versäumte Filmtablette sollte so bald als möglich eingenommen werden, auch wenn das bedeutet, dass 2 Filmtabletten zum selben Zeitpunkt genommen werden. Dann ist die Einnahme wie üblich fortzusetzen. Der nächste Einnahmezyklus wird ohne Unterbrechung nach der letzten Filmtablette des vorherigen Einnahmezyklus begonnen, das bedeutet keine tablettenfreie Pause. Die Menstruation tritt wahrscheinlich nicht vor Ende des folgenden Einnahmezyklus auf, aber Zwischen- und Durchbruchblutungen können auftreten.

2. Es kann auch empfohlen werden, die Behandlung des momentanen Einnahmezyklus zu unterbrechen, eine bis zu 7-tägige Einnahmepause einzulegen, einschließlich der Tage der vergessenen Filmtabletten, und danach mit dem nächsten Einnahmezyklus fortzufahren.

Die Möglichkeit einer Schwangerschaft muss bedacht werden, wenn in einem Einnahmezyklus Filmtabletten vergessen wurden und in der folgenden tablettenfreien Zeit keine Menstruation auftritt.

#### Gastrointestinale Beschwerden

Erbrechen oder Diarrhö innerhalb von 3–4 Stunden nach der Einnahme von Jennifer® 35 können die kontrazeptive Sicherheit des Arzneimittels durch Verhindern der vollständigen Resorption beeinträchtigen. Die Einnahme aus der aktuellen Packung sollte nach dem üblichen Schema fortgesetzt werden. Zusätzliche nicht-hormonelle Methoden der Kontrazeption (außer der Kalender- oder Temperaturmethode) sollten während der gastrointestinalen Beschwerden und den darauf folgenden 7 Tagen angewendet werden. Wenn sich diese 7 Tage mit dem Ende des Einnahmezyklus überschneiden, sollte der folgende Einnahmezyklus ohne tablettenfreie Zeit begonnen werden. In einem solchen Fall darf die Menstruationsblutung nicht vor dem Ende des folgenden Einnahmezyklus erwartet werden. Wenn die Anwenderin während der tablettenfreien Zeit nach dem folgenden Einnahmezyklus keine Menstruationsblutung hat, muss vor Beginn des nächsten Einnahmezyklus eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Wenn die gastrointestinalen Beschwerden länger anhalten, müssen andere kontrazeptive Methoden in Erwägung gezogen werden.

#### Verschieben oder Ändern der Menstruation

Um die Menstruation zu verschieben, sollte der nächste Einnahmezyklus ohne tablettenfreie Zeit begonnen werden. Die Verschiebung kann so lange wie gewünscht bis zum Ende des 2. Einnahmezyklus vorgenommen werden. Während dieser Zeit können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Die reguläre Einnahme von Jennifer® 35 kann danach nach einer normalen 7-tägigen Einnahmepause fortgesetzt werden.

Um die Menstruation an einem anderen Wochentag als aus der vorherigen Periode gewohnt herbeizuführen, wird empfohlen, die tablettenfreie Zeit um so viele Tage wie gewünscht zu verkürzen. Je kürzer die Pause, umso größer ist das Risiko keine Menstruation, jedoch Durchbruch- oder Schmierblutungen während des nächsten Einnahme-

zyklus zu bekommen (das kann auch bei Hinauszögerung der Menstruation auftreten).

#### 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.

### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva dürfen nicht angewendet werden, wenn einer der folgenden Umstände zutrifft. Tritt während der Anwendung von Jennifer® 35 ein solcher Zustand zum ersten Mal ein, muss die Anwendung umgehend abgebrochen werden.

- Überempfindlichkeit gegen Cyproteronacetat, Ethinylestradiol oder einen der sonstigen Bestandteile von Jennifer® 35
- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1)
- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) oder vorausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Vorhandensein eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z. B.:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Vererbte oder erworbene Prädisposition für eine venöse oder arterielle Thrombose 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-Anticoagulans)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien)
- Augenerkrankungen mit Gefäßherkunft
- Pankreatitis mit schwerer Hypertriglyceridämie
- Bekannte oder vermutete maligne Genital- oder Brusttumoren oder andere estrogenabhängige Tumorerkrankungen
- Schwere oder frühere Lebererkrankung, solange die Leberfunktionswerte sich nicht normalisiert haben
- Vorhandensein von benignen oder malignen Lebertumoren, auch anamnestisch.
- Nicht abgeklärte Vaginalblutungen
- Schwere Niereninsuffizienz oder Nierenversagen
- Migräne mit fokal-neurologischer Symptomatik
- Stillzeit (s. Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“)
- Schwangerschaft (s. Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

#### Warnhinweise

Vor dem Beginn oder der Wiederaufnahme der Behandlung sollte eine vollständige Anamnese unter Berücksichtigung der familiären Disposition erhoben werden und eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Weitere medizinische Untersuchungen sollten von der individuellen Anamnese und hinsichtlich dem Vorhandensein von Gegenanzeigen und Warnhinweisen geleitet sein (s. Abschnitte 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Häufigkeit und Art dieser Untersuchungen sollten basieren auf anerkannten Richtlinien und individuell auf die Patientin angepasst werden. Die Patientin sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die erteilten Empfehlungen zu befolgen.

#### Dauer der Anwendung

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

Liegt eine/r der nachstehend aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Jennifer® 35 gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Frau abgewogen und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich dazu entschließt, Jennifer® 35 anzuwenden. Bei einer Verschlechterung, Exazerbation oder bei erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Frau ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Jennifer® 35 beendet werden sollte.

#### Kreislaufkrankungen

- Die Anwendung von Jennifer® 35 birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Jennifer® 35 durch eine Frau oder bei der erneuten Aufnahme oder einem Wechsel nach einer mindestens einen Monat langen pillenfreien Zeit am größten. Eine venöse Thromboembolie kann in 1–2% der Fälle tödlich verlaufen.
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE bei Anwenderinnen von Jennifer® 35 1,5- bis 2-mal so groß ist wie bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und möglicherweise ähnlich dem Risiko für Desogestrel-/Gestoden-/Drospirenon-haltige KOK.
- Die Anwendergruppe von Jennifer® 35 umfasst wahrscheinlich Patientinnen, die ein angeborenes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie z. B. bei dem polyzystischen Ovarialsyndrom.
- 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. in den 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 Krampfanfall; 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 Jennifer® 35 anwenden wollen);
  - positiver Familienanamnese (d.h. eine venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor Sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft;
  - längerer Bettlägerigkeit, einer großen Operation, einer Beinoperation oder einem schweren Trauma. In diesen Situationen wird empfohlen, die Anwendung zu beenden (bei einer elektiven Operation mindestens vier Wochen im Voraus) und erst zwei Wochen nach der vollständigen Rückgliederung der Beweglichkeit wieder aufzunehmen. Wenn die Anwendung von Jennifer® 35 nicht im Voraus abgesetzt wurde, ist eine Therapie mit einem Antithrombotikum in Erwägung zu ziehen.
  - Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²).
- Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen zerebrovaskulären Insult steigt mit:
  - zunehmendem Alter;
  - Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen über 35 Jahre sollte dringend geraten

werden, nicht zu rauchen, wenn sie Jennifer® 35 anwenden wollen);

- Dyslipoproteinämie;
- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²);
- Hypertonie;
- Migräne;
- Herzklappenerkrankung;
- Vorhofflimmern;
- positiver Familienanamnese (Arterienhrombose 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 Kreislaufergebnissen verbunden wurden, einschließlich Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematoses, 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 Jennifer® 35 (die möglicherweise Verbote für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Jennifer® 35 sein.

Frauen, die Jennifer® 35 anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist Jennifer® 35 abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulantien (Kumarine) sollten geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

Die Anwendung von KOK oder von Jennifer® 35 birgt im Vergleich zu Nicht-KOK-Anwenderinnen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE), einschließlich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien. Das zusätzliche Risiko für VTE ist am höchsten während des 1. Jahres, in dem eine Frau ein KOK einnimmt. Dieses erhöhte Risiko ist jedoch geringer als das Risiko für VTE, das mit einer Schwangerschaft verbunden ist. Dieses wird auf ca. 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt.

Nicht immer kommt es zur vollständigen Genesung von solchen Erkrankungen. VTE verlaufen in 1–2% der Fälle tödlich.

#### Tumoren

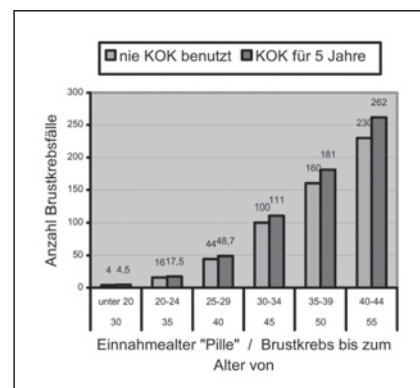
In einigen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Cervixkarzinome bei Langzeit-Anwenderinnen von KOK berichtet. Es gibt jedoch noch keine Übereinstimmung darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund durch das unterschiedliche Sexualverhalten und andere Faktoren beeinflusst ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien zeigte, dass Frauen, die aktuell KOK anwenden, ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für die

Diagnose Brustkrebs haben. Das beobachtete Muster des erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei Patientinnen, die KOK einnehmen, auf die biologischen Wirkungen KOK oder eine Kombination von beidem zurückzuführen sein. Die diagnostizierten Fälle von Brustkrebs bei Patientinnen, die irgendwann KOK eingenommen haben, weisen eine Tendenz auf, klinisch weniger fortgeschritten zu sein als die diagnostizierten Fälle von Brustkrebs bei Nicht-Anwenderinnen.

Die Inzidenz für Brustkrebs ist bei Frauen unter 40 Jahren gering, unabhängig davon, ob sie KOK einnehmen oder nicht. Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken steigt mit dem Alter an und der Mehranteil von Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen oder ehemaligen Anwenderinnen von KOK ist gering im Vergleich zum Brustkrebsrisiko überhaupt (vgl. Grafik).

Der größte Risikofaktor für Brustkrebs bei Anwenderinnen von KOK ist das Alter, in dem die Frauen die KOK-Anwendung abbrechen. Je älter die Frauen beim Abbruch der KOK sind, umso höher ist die Anzahl der diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Dauer der Anwendung ist weniger wichtig und das erhöhte Risiko verschwindet schrittweise im Verlauf von 10 Jahren nach Absetzen der KOK, bis nach 10 Jahren kein erhöhtes Risiko mehr erkennbar ist.



Grafik: geschätzte kumulative Anzahl von Brustkrebsfällen pro 10.000 Frauen, diagnostiziert in 5 Anwendungsjahren und bis 10 Jahre nach Beendigung der Einnahme verglichen mit der Anzahl von Brustkrebsfällen pro 10.000 Frauen, die niemals KOK angewendet haben.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich bestimmte chronische Erkrankungen während der Einnahme mit Jennifer® 35 verschlechtern (s. Abschnitt „Vorsichtsmaßnahmen“).

In folgenden Fällen muss Jennifer® 35 sofort abgesetzt werden:

- Erstmaliges Auftreten bzw. Exazerbation migräneartiger Kopfschmerzen sowie ungewöhnlich häufige oder schwere Kopfschmerzen
- Akute Seh- oder Hörstörungen sowie sonstige Wahrnehmungsstörungen
- Erste Anzeichen von Thrombophlebitiden oder thromboembolischen Symptomen (z.B. ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen in einem Bein/in den Beinen, stechende Schmerzen beim Atmen)



- oder Husten unklarer Genese). Schmerz und Engegefühl im Brustraum
- 6 Wochen vor größeren elektiven Eingriffen (z.B. abdominal, orthopädisch), jeglicher Operation an den Beinen, ärztlicher Behandlung von Krampfadern oder eine länger andauernde Immobilisation, z.B. nach Unfällen oder Operationen. Die Einnahme sollte nicht früher als 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder aufgenommen werden. Wenn Jennifer® 35 nicht im Voraus abgesetzt wurde, z.B. bei einem Notfall, ist eine Thromboseprophylaxe angezeigt, z.B. in Form von Heparin s.c.
- Auftreten von Gelbsucht, Hepatitis, generalisiertem Pruritus
- Zunahme epileptischer Anfälle
- Signifikanter Blutdruckanstieg
- Auftreten schwerer Depressionen
- Starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrößerung
- Deutliche Verschlechterung von Zuständen, von denen bekannt ist, dass sie durch hormonelle Kontrazeption bzw. Schwangerschaft verschlimmert werden

Das Eintreten einer Schwangerschaft ist ein Grund zum sofortigen Absetzen der Behandlung, da durch einige Untersuchungen angedeutet wurde, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft das Risiko für fetale Missbildungen leicht erhöhen kann. Andere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Die Möglichkeit für fetale Missbildungen kann nicht ausgeschlossen werden, aber es ist sicher, dass, sollte ein Risiko bestehen, dieses gering ist.

#### Vorsichtsmaßnahmen

Die folgenden Zustände erfordern eine engmaschige medizinische Überwachung während der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Eine Verschlimmerung oder das erstmalige Auftreten der folgenden Zustände kann darauf hinweisen, dass die Einnahme von Jennifer® 35 beendet werden sollte: Diabetes mellitus oder eine Neigung zu Diabetes mellitus (z.B. unerklärliche Glukosurie), Bluthochdruck, Krampfadern, anamnestisch bekannte Phlebitis, Otosklerose, Multiple Sklerose, Epilepsie, Porphyrie, Tetanie, gestörte Leber- oder Nierenfunktion, Sydenham-Chorea, familiäre Anamnese von Gerinnungsstörungen, Fettleibigkeit, Brustkrebs in der Familienanamnese oder gutartige Brusterkrankungen in der Patientenanamnese, anamnestische Depressionen, systemischer Lupus erythematodes, Uterusfibroide, Intoleranz für Kontaktlinsen, Migräne, Gallensteine, kardiovaskuläre Erkrankungen, Chloasma, Asthma sowie jegliche andere Erkrankung, für die Verschlechterungen während der Schwangerschaft bekannt sind.

Es sollte bedacht werden, dass der Einsatz von UV-Lampen zur Behandlung der Akne sowie ein längeres Aussetzen gegenüber dem Sonnenlicht das Risiko für eine Verschlimmerung eines Chloasmas erhöht.

Bei einigen Frauen treten Amenorrhö oder Oligomenorrhö nach Absetzen von Jennifer® 35 auf, insbesondere wenn diese bereits vor Aufnahme der Behandlung vorlagen. Die Patientinnen sollten auf diese Mög-

lichkeit hingewiesen werden. Jennifer® 35 sollte vorsichtig angewendet werden bei Frauen mit Brustkrebs in der Familienanamnese. Insbesondere bei Frauen mit fibrozystischen Erkrankungen der Brust oder mit Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades sollten regelmäßig Untersuchungen der Brust einschließlich Mammographie durchgeführt werden.

**In seltenen Fällen** wurden bei Patientinnen, die Hormonpräparate wie Jennifer® 35 einnehmen, benigne, und noch seltener maligne Lebertumoren berichtet. **In Einzelfällen** haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt. Bei Auftreten starker Schmerzen im oberen Abdomen, einer Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung soll eine differenzialdiagnostische Abklärung eines Lebertumors erfolgen (s. auch Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Die Frauen sollen darüber informiert werden, dass orale Kontrazeptiva kein Schutz sind gegen HIV-Infektionen (AIDS) und andere beim Geschlechtsverkehr übertragbare Krankheiten.

#### Warnhinweise über bestimmte sonstige Bestandteile von Jennifer® 35:

Jennifer® 35 enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Jennifer® 35 nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die zu einem gesteigerten Abbau von Sexualhormonen führen, können Durchbruchblutungen und ein Versagen der Kontrazeption verursachen.

Induktoren von hepatischen Enzymsystemen wie Phenobarbital (Phenobarbitone), Primidon, Phenytoin, Rifampicin, Oxcarbazepin, Carbamazepin, Griseofulvin und einige HIV-Arzneimittel (Nelfinavir, Nevirapin, Efavirenz, Rifabutin) können die kontrazeptive Sicherheit von Jennifer® 35 beeinträchtigen. Frauen, die eine Behandlung mit derartigen Enzyminduktoren erhalten, müssen zusätzliche kontrazeptive Methoden anwenden. Ein Abfall der Plasmaspiegel von Ethinylestradiol und Gestoden wurde ebenfalls im Rahmen von in-vivo-Studien mit Felbamat nachgewiesen.

Auch die Anwendung von Antibiotika kann die Sicherheit von Jennifer® 35 beeinträchtigen, möglicherweise durch Änderung der intestinalen Flora.

Patientinnen, die für kurze Zeit Enzyminduktoren oder Breitbandantibiotika erhalten, sollen zusätzlich nicht-hormonelle Verhütungsmittel (außer Kalender- oder Temperaturmethode) während der gleichzeitigen Einnahme und den folgenden 14 Tagen anwenden. Überlappt dieser Zeitraum das Ende eines Einnahmezyklus, soll mit dem nächsten Einnahmezyklus ohne die normalerweise eingelegte tablettene Zeit begonnen werden. In einem solchen Fall darf die Menstruationsblutung nicht vor dem Ende des folgenden Einnahmezyklus erwartet werden. Wenn

während der tablettene Zeit nach dem folgenden Einnahmezyklus keine Menstruationsblutung auftritt, muss vor Beginn des nächsten Einnahmezyklus eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Jennifer® 35 und oralen Tetracyclinen kann eine Beeinträchtigung der empfängnisverhütenden Wirkung nicht ausgeschlossen werden, obwohl dies bislang nicht belegt ist.

Wenn Arzneimittel aus den beschriebenen Gruppen zusammen mit Jennifer® 35 eingenommen werden, ist eine zusätzliche Kontrazeption mit nicht-hormonellen Methoden (außer der Kalender- oder Temperaturmethode) zu empfehlen, weil bei Einnahme von Jennifer® 35 ein sehr hoher Grad an Schutz vor Schwangerschaft gewährleistet sein muss. Bei Rifampicin müssen die zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen mindestens 4 Wochen nach Einnahmeende fortgeführt werden, auch wenn Rifampicin nur für eine kurze Zeitdauer eingenommen wurde.

Es kann ein veränderter Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin (wegen des Effektes auf die Glukosetoleranz) sowie an Antikoagulanzen, Antiepileptika und Kortikosteroiden entstehen.

Der Effekt von Benzodiazepinen kann verstärkt werden.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit Jennifer® 35 eingenommen werden, da dies die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen kann. Durchbruchblutungen und unerwünschte Schwangerschaften wurden berichtet. Die Wechselwirkung erfolgt aufgrund einer Induktion metabolisierender Enzyme durch Johanniskraut. Dieser Effekt kann bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Einnahme von Johanniskraut fortbestehen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Tierstudien haben gezeigt, dass bei Anwendung von Cyproteronacetat in der Phase der Embryogenese, in der die Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane erfolgt, eine Verweiblichung von männlichen Feten auftreten kann. Obwohl diese Ergebnisse nicht notwendigerweise auf den Menschen übertragbar sind, muss die Möglichkeit bedacht werden, dass die Anwendung von Jennifer® 35 bei Frauen nach dem 45. Schwangerschaftstag eine Verweiblichung männlicher Feten verursachen kann. Daraus folgt, dass eine Schwangerschaft eine absolute Kontraindikation für die Behandlung mit Jennifer® 35 ist und eine mögliche Schwangerschaft vor Beginn einer Therapie ausgeschlossen werden muss.

##### Stillzeit

Die Anwendung von Jennifer® 35 in der Stillzeit ist kontraindiziert. Cyproteronacetat geht in die Muttermilch über. Etwa 0,2% der Dosis gelangen über die Muttermilch in das Kind, was ungefähr 1 µg/kg entspricht. Während des üblichen Stillens gehen 0,02% der täglichen Dosis von Ethinylestradiol über die Milch auf das Kind über.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Verbindung mit der Einnahme von KOK beschrieben werden, wurden ebenfalls bei Anwendung von Jennifer® 35 beobachtet. Es ist zu erwarten, dass bei ungefähr 10–30% der Anwenderinnen während der ersten Einnahmezyklen Nebenwirkungen auftreten. Dies sind: Spannungsgefühl in den Brüsten, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Veränderungen des Körpergewichtes, Libidoveränderungen und depressive Verstimmungen. Diese anfänglichen Nebenwirkungen sind oft leichter Natur und verschwinden normalerweise nach 2–4 Einnahmezyklen.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)

Häufig (≥1/100 bis <1/10)

Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)

Selten (≥1/10.000 bis <1/1000)

Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von Frauen berichtet, die Jennifer® 35 angewendet haben, und sind im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen.

Siehe Tabelle

Die Radio-Jod-Aufnahme zeigt, dass die Schilddrüsenfunktion unverändert ist. Das serumproteingebundene Jod steigt an, ähnlich wie während einer Schwangerschaft. Dies ist auf die gesteigerte Kapazität der Plasmaproteine, Schilddrüsenhormone zu binden, zurückzuführen und nicht auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion. Bei Anwenderinnen von Jennifer® 35 sollte deshalb der Anteil an proteingebundenem Jod im Blutserum nicht zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion herangezogen werden.

Durch Jennifer® 35 kann die Blutsenkungsgeschwindigkeit – ohne erkennbare Erkrankung – beschleunigt sein. Dieser Effekt tritt wegen der geänderten Anteile der Plasmaproteinfractionen auf. Ebenfalls berichtet wurde ein Plasmaanstieg von Kupfer, Eisen und alkalischer Phosphatase.

Veränderungen der Menstruation

#### Reduktion des Menstruationsflusses

Diese Reduktion ist nicht krankhaft und muss bei einigen Anwenderinnen erwartet werden. Sie kann von Vorteil sein, insbesondere wenn zuvor starke Menstruationsblutungen auftraten.

#### Nebenwirkungen

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		
Spannungsgefühl in den Brüsten		Verminderung der Glukosetoleranz, erhöhte Blutzuckerwerte, gesteigerter Insulinbedarf, Pankreatitis
<b>Erkrankungen des Nevensystems</b>		
Depressive Verstimmungen, Veränderungen der Libido		
<b>Augenerkrankungen</b>		
		Reduzierter Tränenfluss, Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen
<b>Herzerkrankungen</b>		
	Erhöhung des Blutdrucks	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
		Thromboembolie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Übelkeit, Erbrechen		
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
		Reversibler Anstieg der Serumtransaminasen, Hepatitis, intrahepatische Cholestase, Gallensteine, benigner Lebertumor, fokale noduläre Hyperplasie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
		Chloasma, Pruritus, Alopezie, Erythema nodosum, Erythema multiforme
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		
Zwischenblutungen, Dysmenorrhö	Reduktion des Menstruationsflusses	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Veränderungen des Gewichts, Kopfschmerzen, Migräne	Flüssigkeitsansammlung	

#### Ausbleiben der Monatsblutung

**Gelegentlich** kann es vorkommen, dass nach Absetzen der Filmtabletten keine Menstruationsblutung auftritt. Wurden die Filmtabletten vorschriftsmäßig eingenommen, ist es unwahrscheinlich, dass die Frau schwanger ist. Im Falle eines Ausbleibens der Blutung während der tablettenfreien Zeit muss vor Beginn des nächsten Einnahmezyklus die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

#### Zwischenblutungen

Während der Einnahme treten manchmal Schmierblutungen oder schwerwiegendere Durchbruchblutungen auf, insbesondere innerhalb der ersten Einnahmezyklen. Diese hören normalerweise spontan wieder auf. Jennifer® 35 sollte deshalb auch beim Auftreten derartiger Zwischenblutungen weiter eingenommen werden. Wenn die Zwischenblutungen persistieren, sind adäquate diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss organischer Gründe angezeigt. Diese können auch eine Ausschabung beinhalten. Eine diagnostische Abklärung ist auch im Falle von Schmierblutungen, die in regelmäßigen Abständen in mehreren aufeinanderfolgenden Einnahmezyklen oder zum

ersten Mal nach längerfristiger Einnahme von Jennifer® 35 auftreten, erforderlich.

#### Auswirkungen auf das Blutbild

Die Anwendung oraler Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, einschließlich der Leberwerte, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von Transportproteinen und Lipid-/Lipoproteinfractionen sowie Parameter von Kohlenhydratstoffwechsel, Koagulation und Fibrinolyse. Wenn Labortests angefordert werden, muss das Laborpersonal über die Gabe von oralen Kontrazeptiva informiert werden.

Siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-

zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine schwerwiegenden, gefährlichen Wirkungen durch Überdosierung berichtet. Symptome, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten können, sind: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen Vaginalblutungen. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antandrogene und Estrogene

ATC-Code: G03HB01

Der Wirkstoff Cyproteronacetat in Jennifer® 35 hemmt den Einfluss von natürlich produzierten Androgenen. Es ist möglich, Krankheiten zu behandeln, die entweder durch erhöhte Androgenproduktion oder eine spezielle Empfindlichkeit gegenüber diesen Hormonen verursacht werden.

Die Einnahme von Jennifer® 35 verringert die erhöhte Sebumsekretion, die für die Entwicklung von Akne und Seborrhö von Bedeutung ist. Nach 3- bis 4-monatiger Behandlung tritt die Heilung von Akneeruptionen auf.

Die Behandlung mit Jennifer® 35 wird Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, die an einer mittelschweren Form von Hirsutismus leiden, besonders bei einer leichten Zunahme von Haaren im Gesicht. Die Wirkung der Therapie beginnt erst einige Monate nach Beginn der Behandlung.

Zusätzlich zum antiandrogenen Effekt hat Cyproteronacetat eine ausgeprägte Gestagenwirkung. Wird Cyproteronacetat alleine genommen, verursacht es Zyklusunregelmäßigkeiten, dies kann jedoch durch Anwendung von Cyproteronacetat in Kombination mit Ethinylestradiol, wie in Jennifer® 35, vermieden werden. Dies gilt, solange das Arzneimittel zyklisch und in Übereinstimmung mit den Instruktionen angewendet wird.

Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva beruht auf der Wechselwirkung verschiedenen Faktoren, von denen die Ovulationshemmung und die Veränderungen der Cervixsekretion die beiden bedeutendsten Faktoren sind.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Cyproteronacetat

Nach oraler Anwendung wird Cyproteronacetat über einen weiten Dosisbereich vollständig resorbiert. Die Einnahme von Jennifer® 35 bewirkt einen maximalen Serumspiegel von Cyproteronacetat von 15 ng/ml nach 1,6 Stunden. Danach nehmen die Serumspiegel charakterisiert durch Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen in 2 Dispositionsphasen ab. Die Gesamtclearance von Cyproteronacetat aus dem Serum wurde mit 3,6 ml/min/kg bestimmt. Cyproteronacetat wird durch Hydroxylierung und Konjugierung metabolisiert. Der Hauptmeta-

bolit im menschlichen Plasma ist das 15 $\beta$ -Hydroxyderivat.

Ein geringfügiger Anteil der Dosis wird unverändert über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Der größte Teil der Dosis wird in Form von Metaboliten über Urin und Galle im Verhältnis 3:7 ausgeschieden. Diese Ausscheidung hat eine Halbwertszeit von 1,9 Tagen. Metaboliten werden mit einer ähnlichen Rate (1,7 Tage) ausgeschieden.

Cyproteronacetat ist beinahe vollständig an Plasmaalbumin gebunden. Ca. 3,5–4,0% der Gesamtwirkstoffspiegel liegen ungebunden vor.

Da die Proteinbindung unspezifisch ist, beeinflussen Änderungen des Plasmaspiegels des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat nicht.

Entsprechend der langen Plasma-(Serum-) Halbwertszeit und der täglichen Einnahme akkumuliert Cyproteronacetat während eines Behandlungszyklus. Mittlere maximale Wirkstoffserumspiegel stiegen von 15 ng/ml (Tag 1) auf 21 ng/ml und 24 ng/ml am Ende der Behandlungszyklen 1 respektive 3. Das Profil der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve nahm um das 2,2-fache (Ende des 1. Einnahmezyklus) und 2,4-fache (Ende des 3. Einnahmezyklus) zu. Der *Steady State* wurde nach ungefähr 10 Tagen erreicht. Während der Langzeitbehandlung akkumuliert Cyproteronacetat über Behandlungszyklen um einen Faktor von 2.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat ist fast vollständig (88% der Dosis). Die relative Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat in Jennifer® 35 war im Vergleich zu einer wässrigen mikrokristallinen Suspension 109%.

##### Ethinylestradiol

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert.

Nach Einnahme von Jennifer® 35 werden maximale Wirkstoffplasmaspiegel von ca. 80pg/ml nach 1,7 Stunden erreicht. Danach nehmen die Ethinylestradiolplasmaspiegel in 2 Phasen charakterisiert durch Halbwertszeiten von 1–2 Stunden und ca. 20 Stunden ab. Diese Parameter können aus analytischen Gründen nur für höhere Dosierungen gezählt werden.

Für Ethinylestradiol wurden ein apparentes Verteilungsvolumen von ca. 5 l/kg und eine metabolische Plasmaclearance von ca. 5 ml/min/kg bestimmt.

Ethinylestradiol ist stark, jedoch nicht spezifisch an Serumalbumin gebunden. 2% der Wirkstoffspiegel liegen ungebunden vor. Während Resorption und erster Leberpassage wird Ethinylestradiol metabolisiert, was zu verminderter absoluter und variabler oraler Bioverfügbarkeit führt.

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert, die Ethinylestradiolmetaboliten werden hauptsächlich über Urin/Galle in einem Verhältnis von 4:6 und einer Halbwertszeit von ca. 1 Tag ausgeschieden. Entsprechend der langen Halbwertszeit der terminalen Dispositionsphase aus dem Plasma und der täglichen Einnahme wird ein *Steady State* nach

3–4 Tagen erreicht und ist um 30–40% höher als im Vergleich zu einer Einzeldosis. Die relative Bioverfügbarkeit (Referenz: wässrige mikrokristalline Suspension) von Ethinylestradiol in Jennifer® 35 ist fast vollständig.

Die systemische Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol kann durch andere Substanzen in beide Richtungen beeinflusst sein. Es gibt jedoch keine Wechselwirkungen mit hohen Dosen von Vitamin C. Ethinylestradiol induziert während kontinuierlicher Anwendung die Lebersynthese von SHBG und Kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG). Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Progestins abhängig. Während der Behandlung mit Jennifer® 35 stiegen die SHBG-Konzentrationen im Serum von ca. 100 nmol/l auf 300 nmol/l und die Serumkonzentrationen von CBG von ca. 50  $\mu$ g/ml auf 95  $\mu$ g/ml.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

##### Systemische Toxizität

Experimentelle Verträglichkeitsstudien mit Tieren nach oraler Einnahme ergaben keine unerwarteten Befunde, die gegen die Anwendung empfohlener Dosen von Jennifer® 35 beim Menschen sprechen.

Es wurden keine Sensibilitätsstudien mit Tieren für Ethinylestradiol und Cyproteronacetat durchgeführt.

##### Embryotoxizität/Teratogenität

Embryotoxizitäts- oder Teratogenitätsstudien unter Anwendung einer Kombination der beiden Wirkstoffe ergaben keine atypischen Befunde noch wurden teratogene Wirkungen auf die Feten durch die Behandlung während der Embryogenese, bei der eine Differenzierung der externen Genitalien auftritt, beobachtet.

Die Anwendung von Cyproteronacetat während der Phase der Embryogenese, bei der eine Differenzierung der externen Genitalien auftritt (ca. der 45. Tag der Schwangerschaft) könnte eine Feminisierung männlicher Feten hervorrufen, wenn es in höheren Dosen eingenommen wird. Eine Studie mit Neugeborenen, bei der die Mutter Cyproteronacetat in der kritischen Zeit genommen hatte, ergab keine Anzeichen einer Feminisierung. Jennifer® 35 darf jedoch während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Genotoxizität und Karzinogenität

Die ersten Studien, die versucht, die Genotoxizität unter Anwendung von Cyproteronacetat zu bewerten, ergaben negative Resultate. Andere Untersuchungen mit Cyproteronacetat ergaben jedoch, dass Cyproteronacetat Adduktbildung und Änderung der DNA-Wiederherstellungsaktivität in Leberzellen von Ratten und Affen und auch in frisch isolierten Leberzellen von Menschen hervorrufen kann, wogegen keine DNA-Addukte in Leberzellen von Hunden gesehen wurde. Das Vorkommen von DNA-Adduktbildung wurde bei Dosen beobachtet, die bei der Behandlung mit Cyproteronacetat verwendet werden. Die *in vivo*-Konsequenz dessen war ein Anstieg der Häufigkeit fokaler, möglicherweise neoplastischer Leberschädigung mit zellulären Enzymveränderungen bei weiblichen

Ratten und ein Anstieg der Mutationsfrequenz bei transgenen Ratten, die ein bakterielles Gen als Ziel für die Mutation tragen.

Klinische Erfahrungen und epidemiologische Studien unterstützen nicht die Risikovermutung eines häufigeren Vorkommens von Lebertumoren beim Menschen. Die Studie zu den karzinogenen Eigenschaften von Cyproteronacetat bei Nagern ergab kein erhöhtes Risiko.

Es soll jedoch deutlich gemacht werden, dass Sexualhormone das Wachstum einiger hormonabhängiger Gewebe und Tumoren stimulieren könnten.

Nichts in den vollendeten Studien spricht gegen die Anwendung von Jennifer® 35 beim Menschen, siehe die empfohlenen Anwendungsgebiete und Dosierungen.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Povidon K25, Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.) (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Aluminiumoxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich).

#### Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre. Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 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  
OP mit 21 Filmtabletten N 1  
OP mit 3  $\times$  21 Filmtabletten N 2  
OP mit 6  $\times$  21 Filmtabletten N 3

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8–10  
D-13435 Berlin  
Tel.: + 49 30 71094-4200  
Fax: + 49 30 71094-4250

#### Mitvertrieb:

Pharma Wernigerode GmbH  
Dornbergsweg 35  
38855 Wernigerode  
Tel.: + 49 3943 554 0  
Fax: + 49 3943 554 183

Steiner & Co.  
Deutsche Arzneimittelgesellschaft  
mbH & Co. KG  
Ostpreußendamm 72/74  
D-12207 Berlin  
Tel.: + 49 30 71094-4200  
Fax: + 49 30 71094-4250  
E-Mail: info@steinerarznei-berlin.de

## 8. Zulassungsnummer

59938.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Dezember 2004

## 10. Stand der Information

Januar 2014

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt