



▼ 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

morea sanol® 2 mg/0,035 mg überzogene Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 31,115 mg Lactose-Monohydrat und 19,637 mg Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tablette
Weiße, runde, bikonvexe, überzogene Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Da es sich bei *Morea sanol* 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

Morea sanol unterdrückt die Ovulation und ist damit kontrazeptiv wirksam. Patientinnen, die *Morea sanol* einnehmen, sollten deshalb nicht zusätzlich ein hormonelles Kontrazeptivum anwenden, da dies zu einer Überdosierung mit Hormonen führt und für eine effektive Empfängnisverhütung nicht erforderlich ist.

Anwendung

Die Tabletten sollen täglich ungefähr zur gleichen Zeit mit etwas Flüssigkeit in der auf dem Blisterstreifen angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Während 21 Tagen wird täglich eine Tablette eingenommen, darauf folgt eine Einnahmepause von 7 Tagen. Am 2. oder 3. Tag nach der letzten Tablette kommt es zu einer Entzugsblutung, die nicht unbedingt beendet sein muss, wenn mit dem nächsten Blisterstreifen begonnen wird.

Beginn der Einnahme

Keine hormonale Empfängnisverhütung im Vormonat

Die erste Tablette sollte am 1. Tag des Zyklus eingenommen werden (der 1. Tag der Menstruation zählt als Tag 1). Ein Behandlungsbeginn zwischen Tag 2 und Tag 5 ist ebenfalls möglich; in diesem Fall ist aber eine zusätzliche Empfängnisverhütung (Barriere-Methode) während der ersten 7 Tage des ersten Zyklus erforderlich.

Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK), einem Vaginalring oder einem kontrazeptiven Pflaster

Mit *Morea sanol* sollte bevorzugt am Tag nach der letzten Tablette des vorherigen KOK begonnen werden, spätestens jedoch am Tag nach der üblichen tablettenfreien Periode (bzw. nach der letzten Placebo-Tablette) des vorherigen KOK. Bei Anwendung eines Vaginalrings oder eines kontrazeptiven Pflasters sollte bevorzugt am Tag der Entfernung mit der Einnahme von *Morea sanol* begonnen werden, spätestens jedoch an dem Tag, an dem ein neuer Ring oder Pflaster hätte appliziert werden müssen.

Wechsel von der Progestagenmethode (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Progestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Der Wechsel von der Minipille kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt erfolgen, der Wechsel von einem Implantat oder einem Intrauterinsystem mit Hormonabgabe am Tag der Entfernung und der Wechsel von einer Injektion am Tag, an dem die nächste Injektion vorgesehen war. Eine zusätzliche Empfängnisverhütung (Barriere-Methode) ist während der ersten 7 Tage erforderlich.

Anwendung nach Abort (1. Trimenon)

Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung sind nicht erforderlich.

Anwendung nach Entbindung oder Abort (2. Trimenon)

Bezüglich Stillzeit: siehe Abschnitt 4.6.

Es wird empfohlen, zwischen dem 21. und 28. Tag nach der Geburt mit der Einnahme zu beginnen. Wird mit der Einnahme nach Tag 28 begonnen, sollte in den ersten 7 Tagen unter Tabletteneinnahme ein zusätzlicher Konzeptionsschutz (Barriere-Methode) erfolgen. Sollte die Patientin in dieser Zeit Geschlechtsverkehr gehabt haben, sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Blutung abgewartet werden, ehe mit der Einnahme oraler KOK begonnen wird, da die erste Ovulation nach der Geburt der ersten Blutung vorausgehen kann.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wenn eine Tablette **nicht mehr als 12 Stunden zu spät** eingenommen wurde, ist der Konzeptionsschutz gewährleistet. Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt und die Einnahme der verbleibenden Tabletten zur gewohnten Zeit fortgesetzt werden. Wenn eine Tablette **mehr als 12 Stunden zu spät** eingenommen wurde, kann die

kontrazeptive Wirkung abgeschwächt sein. Zu ergreifende Maßnahmen folgen den Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie für mehr als 7 aufeinanderfolgende Tage unterbrochen werden.
2. Die Tabletten sollten über 7 Tage ohne Unterbrechung eingenommen werden, um das Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-System zu unterdrücken.

Daraus ergeben sich folgende praktischen Hinweise:

Erste Woche

Die Patientin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies die gleichzeitige Einnahme von 2 Tabletten bedeutet. Die nächsten Tabletten werden zur gewohnten Zeit eingenommen. Zusätzlich sollte in den nächsten 7 Tagen eine andere Methode der Kontrazeption (Barriere-Methode) angewendet werden. Falls die Patientin in der Woche vor der vergessenen Tabletteneinnahme Geschlechtsverkehr hatte, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies an der tablettenfreien Pause liegt, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Zweite Woche

Die Patientin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies die gleichzeitige Einnahme von 2 Tabletten bedeutet. Die nächsten Tabletten werden zur gewohnten Zeit eingenommen.

Sofern die Patientin die Tabletten während der 7 Tage vor der vergessenen Tablette korrekt eingenommen hat, sind keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich. Sollte sie mehr als 1 Tablette vergessen haben, ist die Anwendung anderer Methoden der Kontrazeption (Barriere-Methode) für die nächsten 7 Tage anzuraten.

Dritte Woche

Das Risiko eines verringerten Konzeptionsschutzes ist sehr hoch, da das 7-tägige tablettenfreie Intervall bevorsteht. Dem kann jedoch durch eine Dosisanpassung vorgebeugt werden. Bei Befolgung eines der folgenden Hinweise ist eine zusätzliche kontrazeptive Maßnahme nicht erforderlich, sofern alle Tabletten in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt eingenommen wurden.

Ist dies nicht der Fall, sollte die Patientin der *ersten* der beiden Möglichkeiten folgen und für die nächsten 7 Tage eine zusätzliche kontrazeptive Methode anwenden.

1. Die Patientin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies die gleichzeitige Einnahme von 2 Tabletten bedeutet. Die nächsten Tabletten werden zur gewohnten Zeit eingenommen. Sobald der Blisterstreifen beendet ist, wird mit dem nächsten Blisterstreifen begonnen, d.h. ohne tablettenfreie Pause. Wahrscheinlich kommt es bis zum Ende der zweiten Packung nicht zu einer Entzugsblutung; Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen an Tagen mit Tabletteneinnahme sind jedoch möglich.



2. Es besteht auch die Möglichkeit, die Tabletteneinnahme aus der angebrochenen Packung zu beenden. In diesem Fall muss eine 7-tägige tabletteneinnahmefreie Pause eingelegt werden, die die Tage mit der vergessenen Tabletteneinnahme einschließt. Danach wird mit einer neuen Packung fortgefahren.

Sollten mehrere Tabletten vergessen worden sein und es kommt nicht zu einer Entzugsblutung während der ersten regulären tabletteneinnahmefreien Pause, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall (gastrointestinale Störungen)

Bei Erbrechen und Durchfall kann die Absorption gestört sein und zusätzliche verhütende Maßnahmen sollten getroffen werden.

Falls innerhalb von 3–4 Stunden nach Tabletteneinnahme Erbrechen auftritt, sollte so schnell wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der regulären Einnahmezeit genommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, sollte dem Hinweis „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ gefolgt werden. Möchte die Patientin das reguläre Einnahmeschema beibehalten, sollte die Extratablette einem neuen Blisterstreifen entnommen werden.

Verschieben der monatlichen Blutung oder Änderung des ersten Blutungstages

Um die monatliche Blutung zu verschieben, sollte die Tabletteneinnahme ohne tabletteneinnahme-freies Intervall mit dem nächsten Blisterstreifen fortgesetzt werden. Dies kann für einige Tage oder den ganzen Blisterstreifen erfolgen. Während dieser Zeit können Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen auftreten.

Nach der üblichen tabletteneinnahme-freien Pause von 7 Tagen wird mit der regulären Einnahme von *Morea sanol* fortgefahren.

Sollte die Patientin den ersten Tag der Blutung dauerhaft verschieben wollen, sollte sie die nächste tabletteneinnahme-freie Periode um so viele Tage kürzen, wie sie möchte. Je kürzer die tabletteneinnahme-freie Periode wird, desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit von Entzugsblutungen und umso größer diejenige von Durchbruchblutungen/Schmierblutungen während der nächsten Tabletteneinnahme (Verschieben der monatlichen Blutung siehe oben).

Dauer der Anwendung

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

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Schweregrad des klinischen Bildes. Die Therapie dauert gewöhnlich mehrere Monate. Es wird empfohlen, dass die Behandlung mit *Morea sanol* 3 bis 4 Zyklen nach dem vollständigen Abklingen der Symptome beendet wird und dass *Morea sanol* nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung weiter angewendet wird.

4.3 Gegenanzeigen

Wie andere KOK enthält *Morea sanol* ein Gestagen und ein Östrogen und darf daher – wie andere kombinierte orale Kontrazeptiva – nicht bei Patientinnen mit einer der folgenden Erkrankungen angewendet werden.

Sollte eine der unten aufgeführten Erkrankungen nach Einnahme von *Morea sanol* erstmalig auftreten, ist die Anwendung sofort zu unterbrechen.

- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1)
- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder vorausgegangene Arterienthrombose (z. B. Myokardinfarkt) oder vorausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Vorhandensein schwerer oder mehrerer Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienthrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z. B.:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Vererbte oder erworbene Prädisposition für eine Venen- oder Arterienthrombose wie z. B. Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- Pankreatitis oder Pankreatitis in der Vorgeschichte mit gleichzeitig bestehender schwerer Hypertriglyceridämie
- manifeste oder früher aufgetretene Lebertumore (gut- oder bösartig)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Frühere oder bestehende schwere Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vermutete Schwangerschaftshormon-abhängige maligne Erkrankungen der Genitalorgane, der Mamma oder der Leber
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Morea sanol ist nicht für die Behandlung von Männern vorgesehen.

Warnhinweise

Falls einer der im Folgenden beschriebenen Risikofaktoren vorliegt, muss der Nutzen der Anwendung eines KOK gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Patientin abgewogen und dies vor Therapiebeginn mit ihr besprochen werden. Im Falle einer Verschlechterung, Exazerbation oder des erstmaligen Auftretens eines dieser Risikofaktoren sollte die Patientin ihren Arzt kontak-

tieren. Der Arzt sollte dann über den Abbruch der Behandlung entscheiden.

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

Dauer der Anwendung

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

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) oder von *Morea sanol* birgt gegenüber der Nicht-Anwendung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE), einschließlich tiefer venöser Thrombosen und Lungenembolien, das im ersten Jahr der erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten ist. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird.

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

Kreislaufkrankungen

- Die Anwendung von *Morea sanol* 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 *Morea sanol* 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 *Morea sanol* 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 *Morea sanol* 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. 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 Symptome 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 ungewöhnliche, schwere, länger anhaltende Kopfschmerzen; plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Doppeltsehen; schleppe 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 Jahren sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie *Morea sanol* anwenden wollen);
 - positiver Familienanamnese (d. h. eine venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft;
 - längerer Bettlägerigkeit, einer großen Operation, einer Beinoperation oder einem schweren Trauma. In diesen Situationen wird empfohlen, die Anwendung zu beenden (bei einer elektiven Operation mindestens vier Wochen im Voraus) und erst zwei Wochen nach der vollständigen Rückerlangung der Beweglichkeit wieder aufzunehmen. Wenn die Anwendung von *Morea sanol* nicht im Voraus abgesetzt wurde, ist eine Therapie mit einem Antithrombotikum in Erwägung zu ziehen;
 - Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²).
- Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen zerebrovaskulären Insult steigt mit:
 - zunehmendem Alter;
 - Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie *Morea sanol* 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, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.
- Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett ist zu berücksichtigen (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).
- Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne während der Anwendung von *Morea sanol* (die möglicherweise Vorboten für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von *Morea sanol* sein.

Frauen, die *Morea sanol* anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an Ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist *Morea sanol* abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulanzen (Kumarine) sollten geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

Tumoren

- In einigen Studien wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei KOK-Langzeitanwenderinnen zur oralen Kontrazeption berichtet. Es besteht aber kein Konsens darüber, in welchem Umfang dies durch das Sexualverhalten und eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) beeinflusst sein könnte.
- Eine Metaanalyse 54 epidemiologischer Studien ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) einer Brustkrebs-Diagnose bei KOK-Anwenderinnen. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK allmählich wieder zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Frauen unter KOK und ehemaligen Anwenderinnen gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Das beobachtete Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen dieser Arzneimittel oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die schon seit jeher KOK einnehmen, befindet sich ein diagnostizierter Brustkrebs tendenziell in einem weniger

fortgeschrittenen klinischen Stadium als der Brustkrebs bei Frauen, die noch nie KOK angewandt haben. Dies kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen dieser Arzneimittel oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein.

- In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen, zu denen auch die in KOK enthaltenen Wirkstoffe gehören, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, die in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen führen können. Wenn schwerwiegende Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Andere Erkrankungen

- Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter der KOK-Einnahme haben.
- Obwohl bei vielen Patientinnen, die KOKs oder Ethinylestradiol 0,035 mg/ Cyproteronacetat 2 mg einnehmen, von einem geringen Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn jedoch unter KOK-Anwendung konstant erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikant erhöhter Blutdruck nicht adäquat auf eine antihypertensive Therapie ansprechen, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.
- Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung auftreten bzw. sich verschlechtern, ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung konnte bislang jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden: Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Mittelohrschwerhörigkeit.
- Bei Frauen, die an einem hereditären Angioödem leiden, können Symptome eines Angioödems, die durch äußerlich zugeführte Östrogene ausgelöst werden, verursacht oder verstärkt werden.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich, bis die Leberfunktionswerte wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.
- Obwohl KOK einen Einfluss auf periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen vor. Diabetikerinnen müssen jedoch, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung



eines solchen Arzneimittels, sorgfältig überwacht werden.

- Unter der KOK-Anwendung wurde auch über die Verschlechterung eines Morbus Crohn und die klinische Manifestation eines Dubin-Johnson- und Rotor-Syndroms berichtet.
- Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher unter der KOK-Einnahme nicht direkt dem Sonnenlicht oder UV-Strahlung aussetzen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, einem Lapp-Laktase-Defizit oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Behandlung sollte eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden; der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Die Patientin sollte instruiert werden, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen und sich nach den Anweisungen zu richten. Nach 3-monatiger KOK-Anwendung sollte eine erneute Untersuchung erfolgen, einschließlich Messung des Blutdrucks, und nach möglichen Fragen, Nebenwirkungen und Beschwerden gefragt werden. Die Häufigkeit und Art regelmäßiger Nachfolgeuntersuchungen sollte sich an der klinischen Beurteilung orientieren und der jeweiligen Patientin angepasst sein.

Die Patientin sollte darauf hingewiesen werden, dass KOK nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verringerte kontrazeptive Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von KOK kann vermindert sein durch vergessene Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“), bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2 „Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall (gastrointestinale Störungen)“) oder durch die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen“).

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten während der Einnahme von *Morea sanol* nicht eingenommen werden, da das Risiko einer erniedrigten Plasmakonzentration und eingeschränkten Wirksamkeit von *Morea sanol* besteht (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen“).

Verminderte Zykluskontrolle

Unregelmäßiger Blutverlust (Schmierblutung oder Durchbruchblutung) kann unter allen KOK auftreten, insbesondere während der ersten Zyklen. Daher sind weitere Untersuchungen erst nach den ersten 3 Zyklen relevant.

Sofern der unregelmäßige Blutverlust länger anhält oder erstmals nach vorangegangenen normalen Zyklen auftritt, ist eine nicht hormonbedingte Ursache in Erwägung zu ziehen und wenn notwendig sind angemessene diagnostische Maßnahmen zu ergreifen, um eine gynäkologische Erkrankung oder Schwangerschaft auszuschließen. Eine Abrasio kann erforderlich sein.

Gelegentlich können Entzugsblutungen während der tabletteneinfreien Periode ausbleiben. Wenn die Tabletten ordnungsgemäß eingenommen wurden (siehe Abschnitt 4.2), ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Tabletten jedoch vor dem ersten Ausbleiben der Entzugsblutung nicht ordnungsgemäß eingenommen wurden oder wenn die Entzugsblutung ein zweites Mal ausbleibt, muss vor der weiteren Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die zu einer vermehrten Ausscheidung von Sexualhormonen führen, können zu Durchbruchblutungen und Schwangerschaft führen. Dies ist für Hydantoine (z. B. Phenytoin), Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Erkrankungen (z. B. Ritonavir und Nevirapin) bekannt und wird für Oxcarbazepin, Topiramat und Griseofulvin vermutet. Darüber hinaus können auch andere CYP3A-Enzyminduktoren die Clearance erhöhen und die Wirksamkeit von *Morea sanol* vermindern. Der Mechanismus dieser Interaktionen scheint auf den leberenzyminduzierenden Eigenschaften dieser Arzneimittel zu beruhen. Im Allgemeinen ist die Enzyminduktion nach 2–3 Wochen am stärksten, kann aber über weitere 4 Wochen nach Absetzen der Therapie andauern.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) sollte nicht gleichzeitig eingenommen werden, da dies möglicherweise zu einem Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen könnte. Durchbruchblutungen und unerwünschte Schwangerschaften auf Grund der Induktion Arzneistoff-metabolisierender Enzyme durch Johanniskraut wurden berichtet. Dieser induzierende Effekt kann über mindestens 2 Wochen nach Absetzen von Johanniskraut bestehen bleiben.

Sofern Arzneimittel dieser Substanzklassen für eine Kurzzeitbehandlung eingenommen werden, sollten zusätzliche Barriere-Methoden während dieser Zeit und noch 7 Tage darüber hinaus, bei Rifampicin-Einnahme noch für 28 Tage nach Behandlungsende, angewendet werden. Wenn dieser Zeitraum am Ende des Blisterstreifens noch nicht vorüber ist, sollte die Patientin mit dem nächsten Blisterstreifen beginnen ohne die übliche tabletteneinfreie Periode.

Bei Patientinnen, die unter Langzeitbehandlung mit einem leberenzyminduzierenden Arzneimittel stehen, wird empfohlen, die Dosierung des Kontrazeptivums zu erhöhen. Sofern eine höhere Dosierung nicht erwünscht oder unzureichend ist oder unzuverlässig erscheint, z. B. wenn Durchbruchblutungen auftreten, sollte eine nicht-hormonelle kontrazeptive Methode empfohlen werden.

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus von bestimmten anderen Arzneimitteln beeinflussen. Als Folge kann sowohl die Arzneimittelkonzentration im Plasma als auch im Gewebe steigen (z. B. Cyclosporin) oder sinken (z. B. Lamotrigin).

Laborkontrollen

Die Anwendung von Steroidkontrazeptiva kann einige Laborergebnisse beeinflussen wie Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktionsparameter, Serumproteine, wie kortikosteroidbindendes Globulin, Lipide und Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratmetabolismus, der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Üblicherweise bleiben die Veränderungen innerhalb der Normbereiche.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Morea sanol darf **nicht** während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden.

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

Morea sanol hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“: „Kreislauferkrankungen“, „Tumoren“ und „Andere Erkrankungen“.

Andere Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva, inklusive *Morea sanol*, berichtet. (Hinweis: *Morea sanol* sollte nicht ausschließlich als orales Kontrazeptivum angewandt werden, siehe Abschnitt 4.1)

Siehe Tabelle auf Seite 5

Bei Frauen mit angeborenem Angioödem/Quincke-Ödem können exogene Östrogene die Symptome eines Angioödems/Quincke-Ödems induzieren oder verschlechtern.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von Frauen berichtet, die *Morea sanol* angewendet haben, und sind im Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung beschrieben:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen



Systemorganklasse	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen			
	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenintoleranz	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Ausschlag	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Schwellung (Flüssigkeitsretention)		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, empfindliche Brüste	Brustvergrößerung	Veränderung des Vaginalsekrets, Brustdrüsensekretion	
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmungen, Stimmungsschwankungen	Verringerte Libido	Erhöhte Libido	
Gefäßerkrankungen			Thromboembolie	Erhöhter Blutdruck

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen nach Überdosierung. Eine Überdosierung kann zu Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Frauen zu leichten Entzugsblutungen führen. Es gibt keine speziellen Antidote und eine weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antandrogene und Estrogene, Cyproteron und Estrogen

ATC-Code: G03HB01

Pearl Index (Methoden- + Anwenderfehler): 0,12 (oberes, zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0,44).

Cyproteronacetat hemmt Androgenrezeptoren und reduziert dadurch den Einfluss der Androgene auf androgenabhängige Organe.

Neben diesem antiandrogenen Effekt zeigt Cyproteronacetat eine starke gestagene und antigonadotrope Wirkung.

Die Anwendung von Cyproteronacetat verringert oder eliminiert die Virilisierung bei Frauen, unabhängig davon, ob erhöhte Androgenwerte oder eine erhöhte periphere

Empfindlichkeit für Androgene Ursache der Störung sind.

Unter der Anwendung von *Morea sanol* wird eine vermehrte Talgdrüsensekretion, die Ursache für Akne und Seborrhoe, deutlich verringert. Dies führt zum Abklingen der Akne und Vorbeugung von erneutem Auftreten, üblicherweise nach 3–4 Monaten Behandlung. Die Seborrhoe heilt im Allgemeinen früher ab. Auch der Haarverlust, der oft in Verbindung mit einer Seborrhoe beobachtet wird, geht zurück. Der Erfolg einer Behandlung von Hirsutismus tritt erst nach mehreren Monaten ein.

Die Kombination von Cyproteronacetat mit Ethinylestradiol – *Morea sanol* – wirkt als orales Kontrazeptivum mit gut kontrolliertem Zyklus bei korrekter Einnahme. Die kontrazeptive Wirkung beruht auf der Kombination zentraler und peripherer Mechanismen, die wichtigsten sind die Ovulationshemmung und Veränderungen des Zervix-Schleims. Zusätzlich tragen morphologische und enzymatische Veränderungen des Endometriums zur Schwangerschaftsverhütung bei.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyproteronacetat

Cyproteronacetat wird nach oraler Gabe über einen weiten Dosisbereich vollständig resorbiert. Die Einnahme von *Morea sanol* führt nach 1,6 Stunden zu einem maximalen Serumspiegel von 15 ng Cyproteronacetat/ml. Die Serumkonzentrationen sinken danach in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen ab. Die Gesamtclearance von Cyproteronacetat aus dem Serum beträgt 3,6 ml/min/kg. Cyproteronacetat wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierung und Konjugation. Der Hauptmetabolit im Humanplasma ist das 15β-Hydroxy-Derivat.

Ein Teil der verabreichten Dosis 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 1,7 Tage).

Cyproteronacetat liegt fast vollständig an Plasmaalbumin gebunden vor, etwa 3,5–4,0% liegen in freier Form vor. Da die Proteinbindung unspezifisch ist, wird die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat durch Veränderungen des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) nicht beeinflusst.

Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit und der täglichen Einnahme kumuliert Cyproteronacetat während eines Behandlungszyklus. Die mittleren maximalen Serumspiegel stiegen von 15 ng/ml (Tag 1) auf 21 ng/ml bzw. 24 ng/ml am Ende des 1. bzw. 3. Behandlungszyklus. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve nahm um das 2,2-fache (Ende des 1. Zyklus) bzw. 2,4-fache (Ende des 3. Zyklus) zu. Steady-State-Bedingungen wurden nach etwa 10 Tagen erreicht. Während Langzeitbehandlung kumuliert Cyproteronacetat im Laufe der Behandlungszyklen um den Faktor 2.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat ist nahezu vollständig (88% der Dosis). Die relative Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat aus *Morea sanol*, verglichen mit einer wässrigen mikrokristallinen Suspension, betrug 109%.

Ethinylestradiol

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Nach Einnahme von *Morea sanol* werden nach 1,7 Stunden maximale Ethinylestradiol-Spiegel von etwa 80 pg/ml erreicht. Die Ethinylestradiol-Plasmakonzentrationen sinken danach



in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 1–2 Stunden und ca. 20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur für höhere Dosen berechnet werden.

Für Ethinylestradiol wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg und eine metabolische Clearance aus dem Plasma von etwa 5 ml/min/kg ermittelt.

Ethinylestradiol wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden.

2% der Substanz liegen in freier Form vor. Während der Resorption und der ersten Leber-Passage wird Ethinylestradiol metabolisiert, daraus resultiert eine verminderte absolute und variable orale Bioverfügbarkeit. Unveränderter Wirkstoff wird nicht ausgeschieden. Die Metabolite von Ethinylestradiol werden über die Niere und Galle in einem Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Tag ausgeschieden.

Aufgrund der terminalen Halbwertszeit der Disposition und der täglichen Einnahme werden Steady-State-Plasmakonzentrationen nach 3–4 Tagen erreicht und sind 30–40% höher verglichen mit einer Einmalgabe. Die relative Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol aus *Morea sanol* bezogen auf eine wässrige mikrokristalline Suspension betrug 85%.

Bei regelmäßiger Einnahme induziert Ethinylestradiol die hepatische Synthese von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) und kortikosteroidbindendem 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 *Morea sanol* 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ethinylestradiol

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt. Präklinische Daten zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Cyproteronacetat

Die Prüfung von Cyproteronacetat in anerkannten first-line Genotoxizitätstests ergab gewöhnlich keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In anderen Untersuchungen führte Cyproteronacetat jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der DNA-Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten und Affen sowie in frisch isolierten humanen Hepatocyten. Diese DNA-Adduktbildung wurde unter Expositionsbedingungen beobachtet, die bei empfohlener therapeutischer Dosierung von Cyproteronacetat auftreten könnten. Eine Folge der *in-vivo*-Behandlung von Ratten mit Cyproteronacetat war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberzellherde mit veränderter Enzymexpression bei weiblichen Ratten. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit unsicher. Die bisherige klinische Erfahrung weist nicht auf eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen hin.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K25 (E 1201)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 470B)
Talkum (E 553B)

Tablettenüberzug:

Sucrose
Calciumcarbonat (E 170)
Macrogol 6000
Talkum (E 553B)
Titandioxid (E 171)
Povidon K90 (E 1201)
Glycerol 85 % (E 422)
Montanglycolwachs (E 912)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackungen aus PVC/Aluminium
Kalenderpackungen mit 21, 3 × 21 und 6 × 21 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise

7. Inhaber der Zulassung

UCB Innere Medizin GmbH & Co. KG
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/48-4949
Telefax: 02173/48-4941

8. Zulassungsnummer

64006.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Mai 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. Januar 2011

10. Stand der Information

März 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt