

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyproteronacetat -GRY[®] 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 45 mg Cyproteron als Cyproteronacetat 50 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis leicht gelbliche Tabletten von 9 mm Durchmesser mit Bruchkerbe und der Prägung „CYPROT 50“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete beim Mann

- Zur palliativen Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird.
- Initial zur Verminderung des Flare-Phänomens, das zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosterons hervorgerufen wird.
- Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.
- Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen
- Zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen bei Männern kann Cyproteronacetat 50 mg angewendet werden, wenn andere Therapien als ungeeignet angesehen werden.

Anwendungsgebiete bei der Frau

Schwere Androgenisierungserscheinungen wie bei:

- hochgradigem idiopathischem Hirsutismus
- schweren Formen des androgenbedingten Haarausfalls, oftmals in Verbindung mit schweren Verlaufsformen von Akne und/oder Seborrhoe

Cyproteronacetat 50 mg ist für schwere Androgenisierungserscheinungen bei Frauen angezeigt, wenn mit cyproteronhaltigen Arzneimitteln mit niedriger Dosis oder mit anderen Behandlungsoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten sollten nur unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

Dosierung

Dosierung beim Mann

Antiandrogen-Behandlung des Prostatakarzinoms

Palliative Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms ohne Hodenentfernung oder Behandlung mit LHRH-Agonisten: 2-3-mal täglich 2 Tabletten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* (entsprechend 200 - 300 mg).

Im Falle einer eintretenden Besserung oder Remission sollte die Behandlung weder unterbrochen noch die Dosierung reduziert werden.

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten



Initial zur Verminderung des Flare-Phänomens, das durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosteron zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten hervorgerufen wird:

3-mal täglich 2 Tabletten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* (entsprechend 300 mg) als Monotherapie während der ersten 5-7 Tage, gefolgt von 3-mal täglich 2 Tabletten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* (entsprechend 300 mg) 3-4 Wochen lang **in Kombination** mit einem LHRH-Agonisten in der vom Hersteller des LHRH-Agonisten empfohlenen Dosierung.

Hinweis: Die Dosierung kann, wenn nötig, auf 2-mal täglich 2 Tabletten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* (entsprechend 200 mg) **in Kombination** mit einem LHRH-Agonisten reduziert werden.

Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten: 1-2-mal täglich 2 Tabletten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* (entsprechend 100 - 200 mg).

Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen

2-mal täglich 1 Tablette *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* und anschließende Dosissteigerung, falls notwendig, auf 2-mal täglich 2 Tabletten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* (entsprechend 200 mg) oder über einen kurzen Zeitraum auf 3-mal täglich 2 Tabletten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* (entsprechend 300 mg).

Um einen gleichbleibenden therapeutischen Effekt zu erzielen, müssen *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* Tabletten über einen längeren Behandlungszeitraum gegeben werden. Eine therapeutische Wirkung kann manchmal bereits nach wenigen Wochen einsetzen, es kann aber auch mehrere Monate dauern, bevor ein Behandlungserfolg beobachtet wird. Die Anwendung von *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* Tabletten ersetzt psychotherapeutische oder andere Maßnahmen nicht (siehe auch Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Die Behandlungsdauer mit *Cyproteronacetat* sollte individuell festgelegt werden. Wenn ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wird, sollte die therapeutische Wirkung mit der niedrigstmöglichen Dosis aufrechterhalten werden. Sehr häufig wird 2-mal täglich ½ Tablette *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* (entsprechend 50 mg *Cyproteronacetat*) ausreichen. Eine Änderung der Dosis oder Absetzen von *Cyproteronacetat* sollte schrittweise erfolgen. Die Tagesdosis sollte um 1 Tablette pro Woche oder vorzugsweise ½ Tablette pro Woche reduziert werden. Bedenken Sie bitte, dass nach Absetzen der Medikation *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* Tabletten in vielen Fällen Rezidive auftreten können. In diesen Fällen kann die Behandlung wiederholt werden.

Dosierung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter mit einem regelmäßigen Menstruationszyklus

Bei Frauen im gebärfähigen Alter beginnt die Behandlung am ersten Tag des Zyklus (erster Tag der Menstruationsblutung).

- Vom 1. bis zum 10. Tag des Menstruationszyklus (während der ersten 10 Tage) sollten jeden Tag 2 *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* Tabletten nach den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen werden.
- Zur notwendigen Kontrazeption und um einen regelmäßigen Menstruationszyklus zu gewährleisten, sollte zusätzlich ein Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat (orales Kontrazeptivum, „die Pille“) mit dem niedrigstmöglichen Gehalt an Ethinylestradiol, wie z. B. 30 oder 35 µg, eingenommen werden.

Vom 1. bis zum 21. Tag des Monatszyklus (während der ersten 21 Tage): täglich 1 (Film-)Tablette des oralen Kontrazeptivums.

- Zwischen dem 22. und 28. Tag des Monatszyklus (während dieser 7 Tage) ist eine medikamentenfreie Zeit einzuhalten, in der es im Allgemeinen zur Abbruchblutung kommt.

Genau 4 Wochen nach Beginn des ersten Behandlungszyklus, d.h. am gleichen Wochentag, beginnt der nächste Behandlungszyklus mit der kombinierten Medikation, unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält. Sollte es zu keiner Blutung während der Einnahmepause kommen, muss die Behandlung unterbrochen und vor Weiterbehandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

- Wenn nach einiger Zeit eine klinische Besserung beobachtet wird, kann die tägliche Dosis von *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* Tabletten (Tag 1 bis Tag 10 der Kombinationsbehandlung mit einem oralem Kontrazeptivum) auf 1 oder ½ Tablette *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* reduziert werden. Manchmal genügt zur Behandlung auch schon ein Kombinationspräparat mit 2 mg *Cyproteronacetat* und 35 µg Ethinylestradiol.

Frauen im gebärfähigen Alter mit einem unregelmäßigen Menstruationszyklus oder Amenorrhoe

Bitte bedenken Sie, dass bei diesen Frauen Eisprung und Empfängnis bereits vor Einnahme des Kontrazeptivums stattgefunden haben können. Nach Ausschluss einer Schwangerschaft darf die Behandlung sofort nach der Verordnung begonnen werden. Im Gegensatz zu Frauen im gebärfähigen Alter mit regelmäßigem Menstruationszyklus besteht kein sicherer Schutz vor einer Schwangerschaft vom 1. Behandlungstag an.

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten



Bis zum 14. Tag der täglichen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums muss zusätzlich eine mechanische Kontrazeption erfolgen (z. B. mittels Kondom). Der 1. Behandlungstag wird als 1. Zyklustag betrachtet. Die weitere Behandlung erfolgt wie bei Frauen mit regelmäßigem Menstruationszyklus beschrieben. Während der Einnahmepause wird es wahrscheinlich zu einer Abbruchblutung kommen.

Wenn die Arzneimiteleinahme vergessen wurde

Frauen, die das orale Kontrazeptivum zusammen mit *Cyproteronacetat-GRY[®] 50mg Tabletten* einnehmen, sollten die (Film-)Tabletten des Kontrazeptivums zu einem festgesetzten Zeitpunkt (z. B. nach dem Abendessen) einnehmen. Wenn mehr als 12 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt vergangen sind, kann der Empfängnischutz in diesem Zyklus reduziert sein. Der Zeitraum zwischen zwei Einnahmen darf daher niemals 36 Stunden überschreiten. Ist dies der Fall, ergeben sich zwei Möglichkeiten:

1. Die Frau ist sich sicher, nicht schwanger zu sein, weil sie keinen Geschlechtsverkehr hatte.
2. Die Frau ist sich nicht sicher.

Im ersten Fall wird auf die Einnahme der vergessenen (Film-)Tablette verzichtet und die nächste (Film-)Tablette zum gewohnten Zeitpunkt eingenommen. Um einer vorzeitigen Blutung während dieses Zyklus vorzubeugen, werden die verbleibenden (Film-)Tabletten aus dem Blister auf die übliche Art in Kombination mit zusätzlichen nicht-hormonalen empfängnisverhütenden Maßnahmen (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmessmethode) eingenommen; die Anwendung eines Kondoms sollte in Betracht gezogen werden. Diese zusätzlichen Maßnahmen sollten für die nächsten 7 Tage angewendet werden. Falls diese 7 Tage nach Aufbrauchen des Blisterstreifens noch nicht vorüber sind, sollte unmittelbar ohne Einnahmepause mit dem nächsten Blisterstreifen begonnen werden, sobald der erste Blister aufgebraucht ist. In diesem Fall wird keine Abbruchblutung eintreten, bevor nicht der zweite Blisterstreifen aufgebraucht ist. Wenn keine Abbruchblutung während der Einnahmepause nach Aufbrauchen des zweiten Blisterstreifens eintritt, muss vor Weiterbehandlung eine mögliche Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Im zweiten Fall sollte die Frau mit der Medikation nicht fortfahren, sondern ihren behandelnden Arzt aufsuchen. Gemeinsam können sie entscheiden, ob die „Pille danach“ indiziert ist. In jedem Falle darf die Behandlung erst dann wieder aufgenommen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Frauen nach der Menopause

Frauen nach der Menopause sollten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* in gleicher Weise anwenden wie Frauen im gebärfähigen Alter, d.h. in Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass bei Frauen, bei denen die Gebärmutter nicht entfernt wurde, Monatsblutungen auftreten können.

Frauen nach der Menopause können *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* auch als Monotherapie verabreicht bekommen. In Abhängigkeit der Schweregrade der Symptome beträgt die durchschnittliche Dosierung der *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten*:

- täglich ½ bis 1 Tablette *Cyproteronacetat-GRY[®]* (entsprechend 25 - 50 mg) über einen Zeitraum von 21 Tagen, gefolgt von einem arzneimittelfreien Intervall von 7 Tagen.

Frauen nach Hysterektomie

Bei Frauen, die sich einer Hysterektomie unterzogen haben, können *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* als Monotherapie (fortlaufend oder intervallmäßig) angewendet werden. In Abhängigkeit des Schweregrades der Symptome beträgt die durchschnittliche Dosierung der *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten*:

- täglich ½ bis 1 Tablette *Cyproteronacetat-GRY[®]* (entsprechend 25-50 mg) ohne Unterbrechung oder
- täglich ½ bis 1 Tablette *Cyproteronacetat-GRY[®]* (entsprechend 25-50 mg) über einen Zeitraum von 21 Tagen, gefolgt von einem einnahmefreien Intervall von 7 Tagen.

Kinder und Jugendliche

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg wird **nicht** für die Anwendung bei Kindern und Erwachsenen unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten **nach** den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit (vorzugsweise Wasser) eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Beim Mann:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, vorausgegangene oder bestehende Lebertumore, mit Ausnahme von Lebertumoren, die durch Metastasen eines Prostatakarzinoms hervorgerufen wurden
- Erkrankungen, die mit Kachexie einhergehen (maligne Tumoren); dies gilt nicht für ein inoperables Prostatakarzinom.
- schwere chronische Depressionen
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Erkrankungen
- schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Sichelzellenanämie
- Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg darf bei Patienten mit bestehenden Meningiomen oder Meningiomen in der Vorgeschichte nicht angewendet werden
- Cyproteronacetat sollte nicht vor Abschluss der Pubertät angewendet werden, da nachteilige Auswirkungen auf das Längenwachstum und die noch nicht ausgereiften hormonellen Funktionen nicht ausgeschlossen werden können.

Bei der Frau:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Lebererkrankungen, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, vorausgegangene oder bestehende Lebertumore, Gelbsucht oder anhaltender Juckreiz während einer vorausgegangenen Schwangerschaft, Schwangerschaftsherpes in der Anamnese
- Kachexie
- schwere chronische Depressionen
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Erkrankungen
- schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Sichelzellenanämie
- Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg darf bei Patienten mit bestehenden Meningiomen oder Meningiomen in der Vorgeschichte nicht angewendet werden
- Cyproteronacetat sollte nicht vor Abschluss der Pubertät angewendet werden, da nachteilige Auswirkungen auf das Längenwachstum und die noch nicht ausgereiften hormonellen Funktionen nicht ausgeschlossen werden können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Warnhinweise (für Männer und Frauen)

Grundsätzlich sollte der behandelnde Arzt über jede medizinische Behandlung des Patienten informiert sein.

Vor Beginn und während der Behandlung sollten Blut- und Urintests gemacht, der Blutdruck gemessen und Gewichtskontrollen sowie Nebennierenfunktionstests durchgeführt werden. Bei einer Langzeitbehandlung ist es ratsam, diese Untersuchungen alle 6 Monate durchzuführen. Leberfunktionstests in regelmäßigen Abständen werden empfohlen.

Da bei Diabetes mellitus eine sorgfältige Kontrolle erforderlich ist, ist es wichtig, über das Vorliegen dieser Erkrankung informiert zu sein. Bei einem bestehenden Diabetes mellitus sollten, bei Anwendung dieses Arzneimittels, Kontrollen häufiger als gewöhnlich (z.B. alle 8 Wochen) durchgeführt werden.

In seltenen Fällen sind nach der Verabreichung von Sexualhormonen einschließlich Cyproteronacetat – dem Wirkstoff von Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten – gutartige, in sehr seltenen Fällen bösartige Leberveränderungen beobachtet worden, die mit lebensgefährlichen Blutungen in der Bauchhöhle einhergingen. Bei der Differentialdiagnose sollte die Anwesenheit eines Lebertumors in Betracht gezogen werden, wenn der Patient über starke Oberbauchschmerzen klagt und/oder die Leber vergrößert ist oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bestehen. Die Behandlung sollte, wenn nötig, abgebrochen werden.

Bei Patienten, die mit 200-300 mg Cyproteronacetat (pro Tag) behandelt wurden, sind hepatotoxische Reaktionen einschließlich Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet worden. In den meisten Fällen handelte es sich um Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms behandelt wurden. Die Toxizität ist dosisabhängig und entwickelt sich normalerweise einige Monate nach Behandlungsbeginn. Vor Behandlungsbeginn sowie beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die eine Hepatotoxizität vermuten lassen, sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bestätigt sich der Verdacht auf Hepatotoxizität, wird die Cyproteronacetat-Behandlung in der Regel abgebrochen, es sei denn, die Hepatotoxizität ist auf eine andere Ursache, z.B. Metastasen, zurückzuführen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Cyproteronacetat nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

In sehr seltenen Fällen sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* thromboembolische Symptome beobachtet worden. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch unwahrscheinlich.

Meningiom:

In Verbindung mit der Anwendung von *Cyproteronacetat* wurde über das Auftreten von Meningiomen (einzeln und multipel) hauptsächlich bei Dosen von 25 mg pro Tag und darüber berichtet. Das Risiko eines Meningioms steigt mit zunehmenden kumulativen Dosen von *Cyproteronacetat* (siehe Abschnitt 5.1). Hohe kumulative Dosen können durch langfristige Anwendung (mehrere Jahre) oder bei kürzerer Dauer durch hohe Tagesdosen erreicht werden. Patienten sollten gemäß klinischer Praxis auf Meningiome überwacht werden. Wenn bei einem mit *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* behandelten Patienten ein Meningiom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* und anderen cyproteronacetathaltigen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningiom nach Beendigung der Behandlung mit *Cyproteronacetat* sinken könnte.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* nicht einnehmen.

Natrium

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Warnhinweise für Männer

Behandlung des Prostatakarzinoms

Bei Patienten mit inoperablem Prostatakarzinom und thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese oder bei Patienten, die an Sichelzellenanämie oder einer schweren Form von Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen leiden, sollte in jedem Einzelfall das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden, bevor *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* verordnet werden.

Behandlung von Hypersexualität und Sexualdeviationen

Der Genuss von Alkohol kann einen nachteiligen Effekt auf die triebdämpfende Wirkung von *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* haben. Bei chronischem Alkoholismus ist eine Behandlung von Patienten, die an Hypersexualität oder sexuellen Verhaltensabweichungen leiden, oft zwecklos.

Da sexuelle und androgene Aktivitäten nicht notwendigerweise einander entsprechen, ist eine Unterdrückung der androgenen Aktivität nicht immer mit einer Unterdrückung des Sexualtriebes verbunden.

Grundsätzlich werden psychiatrische, psychotherapeutische und soziotherapeutische Maßnahmen notwendig sein, gegebenenfalls nach Rücksprache mit der Ehefrau. Wenn diese Maßnahmen ergriffen werden, kann die Unterdrückung der Sexualität durch die Behandlung mit *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* hilfreich sein.

Patienten mit organischen Hirnschäden oder Geisteskrankheit, die unter sexuellen Verhaltensabweichungen leiden, sind im Allgemeinen therapieresistent.

Im Falle von möglichen Fertilitätsstörungen ist es ratsam, vor Behandlungsbeginn ein Spermogramm anzufertigen.

Warnhinweise für Frauen

Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte Spezialisten mit Erfahrung in der Hormonbehandlung vorbehalten bleiben.

Vor Beginn der Therapie müssen gründliche gynäkologische und endokrinologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Vorsicht ist geboten bei jungen Frauen, deren Menstruationszyklus sich noch nicht stabilisiert hat.

Vor Beginn der Behandlung muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Das gilt auch im Falle eines Ausbleibens der Menstruation während der Behandlung. Die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden, bevor nicht eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen wurde.

Es gibt keine Hinweise auf einen nachteiligen Effekt auf die Fertilität nach Abbruch der Behandlung.

Aufgrund verminderter Talgdrüsensekretion kann es zu trockener Haut kommen.

Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum

Während der Behandlung darf keine Schwangerschaft eintreten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollten daher Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten zusammen mit einem Kontrazeptivum verabreicht werden. Ziel sollte sein, ein Präparat mit dem niedrigstmöglichen Anteil an Ethinylestradiol, z. B. 30 oder 35 µg, anzuwenden. Bei der Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum sollten auch die unter "Gegenanzeigen", "Nebenwirkungen", "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" (besonders die Gründe für den sofortigen Abbruch), "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen" beschriebenen Hinweise, die sich auf das in Frage kommende östrogenhaltige Arzneimittel beziehen, beachtet werden.

Frauen mit Erkrankungen, die sich während einer Schwangerschaft verschlechtern können, sollten Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten mit oder ohne Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum nur unter strenger medizinischer Überwachung einnehmen. Zu diesen Erkrankungen zählen Epilepsie, Otosklerose, multiple Sklerose, Porphyrie, Tetanie, Diabetes mellitus und Bluthochdruck.

Bei gastrointestinalen Erkrankungen, die mit Erbrechen und/oder Durchfall einhergehen, besteht auch unter empfängnisverhütender Behandlung kein sicherer Schutz vor einer Schwangerschaft. Die Behandlung sollte jedoch nicht unterbrochen werden. Anzuraten ist der Gebrauch eines Kondoms als eine zusätzliche Maßnahme während des restlichen Monatszyklus. Falls während des nächsten einnahmefreien Intervalls keine Blutung einsetzt, darf die Behandlung erst wieder aufgenommen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Falls ein geringer Blutverlust außerhalb der arzneimittelfreien Woche auftritt (Schmierblutung), sollte die Einnahme nicht unterbrochen werden. Bei stärkerer oder wiederholter Blutung während der Einnahmephase sind weitere Untersuchungen indiziert.

Bei Frauen, die sich einer Operation unterziehen müssen, sollte bedacht werden, dass das Thromboserisiko während der Einnahme des Arzneimittels in Verbindung mit einem östrogenhaltigen Arzneimittel erhöht sein kann. Es wird empfohlen, die Behandlung 6 Wochen vor einer geplanten Operation zu beenden.

Während längerer Phasen von Bettlägerigkeit sollte die Einnahme dieses Arzneimittels ausgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin kann sich verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen nur wenige Daten zur Anwendung von Cyproteronacetat bei schwangeren Patienten vor, die auf keine negative Wirkung schließen lassen. Auf Grund von Reproduktionstoxizitätsstudien in Tiermodellen (siehe Abschnitt 5.3) und dem Wirkmechanismus ist Cyproteronacetat während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Patienten, deren Beruf eine hohe Konzentration erfordert (wie Verkehrsteilnehmer, Menschen, die Maschinen bedienen), sollten sich der Tatsache bewusst sein, dass die Anwendung von Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten, besonders in den ersten Wochen der Behandlung, zu Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Antriebsminderung führen kann. Deshalb ist hinsichtlich der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Depression, Kopfschmerzen und Schwindel, die sehr häufig auftreten.

Andere Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden, Übelkeit, Momente allgemeiner Teilnahmslosigkeit oder Unruhezustände sind ebenfalls häufig und treten vor allem in der zweiten bis sechsten Behandlungswoche auf. Diese Symptome verschwinden im Allgemeinen rasch wieder.

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten



Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Selten: Meningiom. Über das Auftreten von Meningiomen (einzeln und multipel) wurde in Verbindung mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Gewichtsschwankungen[§]

Psychiatrische Störungen

Sehr häufig: Depressionen

Häufig: Ruhelosigkeit, Teilnahmslosigkeit

Störungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Störungen des Ohrs und Labyrinths

Sehr häufig: Schwindel

Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und Mediastinums

Sehr selten: Kurzatmigkeit*

Gastrointestinale Beschwerden

Häufig: Magen-Beschwerden, Übelkeit

Beeinträchtigungen der Leber und Gallenblase

Sehr selten: Hepatotoxischer Effekt[#]

Beeinträchtigung der Haut und des subkutanen Gewebes

Häufig: Hautreaktionen, Veränderungen der Haarstruktur

Beeinträchtigung der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen

Selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Mann:

Sehr häufig treten Beeinträchtigungen der Libido und Impotenz auf. Bei 10 – 20 % der behandelten Männer tritt eine Gynäkomastie auf, die sich im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung oder einer Dosisreduktion zurückbildet.

Häufig: Auf Grund des antiandrogenen und des antigonadotropen Effektes von Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten wird im Verlaufe einer mehrwöchigen Behandlung häufig die Spermatogenese gehemmt. Ebenso ist die Ejakulatmenge reduziert. Innerhalb weniger Monate nach Beendigung der Therapie wird sich die Spermatogenese allmählich wieder von selbst normalisieren. Auch der Effekt auf das Ejakulat ist vollständig reversibel.

Frau:

Sehr häufig: Zu Behandlungsbeginn Schmerzen oder Spannungsgefühle in den Brüsten oder eine Vergrößerung der Brüste, irreguläre gynäkologische Blutungen und Amenorrhoe.

Häufig: Libidoverlust.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit

[§] Bei einer Tendenz zu Übergewicht ist eine Reduktion der Nahrungsaufnahme zu empfehlen.

* Die Differentialdiagnose sollte in diesen Fällen immer den stimulierenden Nebeneffekt von Progesteron und synthetischen Progestagen auf die Atmung berücksichtigen, welche von Hypokapnie und einer kompensierten respiratorischen Alkalose begleitet wird. Eine spezielle Behandlung ist in diesen Fällen nicht erforderlich, die Symptome verschwinden bei Absetzen von Cyproteronacetat.

[#] Lebertoxische Reaktionen (Hepatitis, Leberversagen) sind sehr selten. Der Mechanismus der Lebertoxizität von Cyproteronacetat ist noch unsicher. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine direkte hepatotoxische Wirkung des Arzneimittels, wahrscheinlicher ist aber eine Überempfindlichkeitsreaktion, durch einen Metaboliten von Cyproteronacetat verursacht. Die momentan vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass unerwünschte Nebenwirkungen häufiger bei älteren Patienten auftreten, die an bösartigen Erkrankungen leiden und längerfristig mit hohen Dosen behandelt

wurden. Daher ist eine Überwachung der Leberfunktion in dieser Patientengruppe obligatorisch. Bei pathologischen Leberfunktionswerten muss die Behandlung mit Cyproteronacetat eingestellt werden.

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 toxische Symptome nach akuter Überdosierung beim Menschen. Wenn nötig, sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihormone

ATC Code: G03HA01

Cyproteronacetat hemmt die Wirkung von (endogenen und exogenen) Androgenen auf die androgenabhängigen Organe und Funktionen durch kompetitive Hemmung der Androgenrezeptoren. Zu diesen Organen und ihren Funktionen zählen Haut (Talgdrüsen, Haar), Hoden, Prostata, Sexualtrieb und Spermiogenese.

Zusätzlich zu dem antiandrogenen Effekt hat Cyproteronacetat auch eine starke antigonadotrope (hypophysenhemmende) und gestagenartige Wirkung.

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg hemmt bei Männern kompetitiv die Wirkung von Androgenen, die in den Hoden und in der Nebennierenrinde produziert werden. Der Sexualtrieb und die Virilität sind ebenfalls herabgesetzt und die Hodenfunktion wird gehemmt. Diese Veränderungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel.

Bei Frauen können Virilisierungserscheinungen durch Cyproteronacetat reduziert oder beseitigt werden, unabhängig davon, ob ihre Ursache in einem erhöhten Androgenspiegel oder in einer erhöhten peripheren Sensitivität gegenüber Androgenen liegt. Hirsutismus wie auch androgenbedingter Haarausfall und die erhöhte Talgdrüsenfunktion werden reduziert. Die Ovarialfunktion wird während der Behandlung unterdrückt.

Meningiom

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Cyproteronacetat und Meningiomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die Tabletten mit 50-100 mg Cyproteronacetat einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningioms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis ≥ 3 g) und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat ausgesetzt waren (kumulative Dosis < 3 g), 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	54,4/100.000	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

Resorption

Nach oraler Gabe wird Cyproteronacetat vollständig über einen weiten Dosisbereich resorbiert. Nach Einnahme von 50 mg Cyproteronacetat werden nach etwa 3 Stunden maximale Serumspiegel von etwa 140 ng/ml erreicht. Nachfolgend sinken die Serumspiegel während eines Zeitintervalls von 24 bis 120 Stunden mit einer Halbwertszeit von $43,9 \pm 12,8$ Stunden ab.

Verteilung

Cyproteronacetat ist nahezu ausschließlich an Plasma-Albumin gebunden. Etwa 3,5-4 % des gesamten Wirkstoffspiegels liegen in ungebundener Form vor. Da die (unspezifische) Plasma-Albumin-Proteinbindung die wichtigste ist, haben Veränderungen in der SHBG (=sexualhormonbindendes Globulin)-Konzentration keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat.

Auf Grund der langen Eliminationshalbwertszeit im Plasma (Serum) und der wiederholten täglichen Verabreichung ist eine Kumulation von Cyproteronacetat im Serum etwa um den Faktor 3 zu erwarten.

Die *absolute* Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat ist nahezu vollständig (88 % der Dosis).

Biotransformation und Elimination

Die Gesamtclearance von Cyproteronacetat aus dem Serum wurde mit $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg ermittelt. Cyproteronacetat wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im menschlichen Serum ist das 15 β -Hydroxy-Derivat.

Ein Teil der verabreichten Dosis wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Der überwiegende Dosisanteil wird jedoch in Form von Metaboliten ausgeschieden. Bei dieser Art der Elimination beträgt das Urin-Galle-Verhältnis 3:7. Die Halbwertszeit bei renaler und biliärer Ausscheidung beträgt 1,9 Tage. Die Metaboliten aus dem Plasma werden mit etwa der gleichen Geschwindigkeit eliminiert (Halbwertszeit von 1,7 Tagen).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Experimentelle Untersuchungen zeigten kortikoidartige Wirkungen auf die Nebenniere bei Ratten und Hunden nach höheren Dosierungen, die auf ähnliche Wirkungen beim Menschen hinweisen könnten, wenn die höchste Dosis verabreicht wird (300 mg/Tag).

Anerkannte Standard-Mutagenitätsuntersuchungen mit Cyproteronacetat zeigten im Allgemeinen negative Ergebnisse. Andere Untersuchungen jedoch zeigten, dass Cyproteronacetat in der Lage ist, DNA-Addukte in Leberzellen von Ratten und Affen sowie in frisch isolierten menschlichen Leberzellen zu bilden (und die DNA-Reparatursynthese zu steigern). Diese DNA-Adduktbildung wurde unter Expositionsbedingungen beobachtet, die bei der empfohlenen Dosierung von Cyproteronacetat auftreten können. Eine in-vivo-Folge der Cyproteronacetat-Behandlung an Ratten war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberschädigungen, bei denen Zellenzyme in weiblichen Ratten verändert waren. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit ungewiss. Bisher gibt es keine Hinweise, dass die Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen erhöht ist.

Gemäß den Ergebnissen von Reproduktionstoxizitätsstudien kann die Anwendung hoher Cyproteronacetat-Dosen während der hormonempfindlichen Differenzierungsphase der Geschlechtsorgane (ca. ab dem 45. Tag nach Beginn der Schwangerschaft) zur Feminisierung männlicher Föten führen. Über den Einfluss auf die männliche Differenzierung der Genitalien hinaus sind keine Hinweise auf ein zusätzliches teratogenes Potential von Cyproteronacetat beobachtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kartoffelstärke
Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Natriumdodecylsulfat
Hyprolose
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Tabletten in PVC/Aluminium Blisterpackungen

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

50153.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. August 2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig