

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.

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

Dosierung

Dosierung beim Mann

Die tägliche Höchstdosis beträgt 300 mg.

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).

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten



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

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 Abschnitt 4.4).

Die Behandlungsdauer mit *Cyproteronacetat* sollte individuell festgelegt werden. Wenn ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wird, sollte die therapeutische Wirkung mit der niedrigst möglichen 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.

Wenn die Arzneimittelaufnahme vergessen wurde

Hinweise für Männer

Wenn die Einnahme von *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* Tabletten vergessen wurde, kann die therapeutische Wirksamkeit vermindert sein. Die vergessene *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* Tablette sollte ausgelassen werden (es sollte keine doppelte Dosis zum Ausgleich für die vergessene Tablette eingenommen werden) und die Tabletteneinnahme sollte zur gewohnten Zeit fortgesetzt werden.

Dosierung bei Frauen

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden. Deshalb ist bei Frauen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung auszuschließen.

Zur notwendigen Kontrazeption und um einen regelmäßigen Menstruationszyklus zu gewährleisten, sollte zusätzlich ein Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat (orales Kontrazeptivum (OK), „die Pille“) mit dem niedrigst möglichen Gehalt an Ethinylestradiol, wie z. B. 30 oder 35 µg, eingenommen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter mit einem regelmäßigen Menstruationszyklus

Nach Ausschluss einer Schwangerschaft beginnt die Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter 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 (OK, „die Pille“) mit dem niedrigst möglichen 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 OK.
- 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. Dadurch wird das Schema einer 3-wöchigen Tabletteneinnahme gefolgt von einer 1-wöchigen Unterbrechung beibehalten. 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 OK) auf 1 oder ½ Tablette *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* reduziert werden. Manchmal genügt zur Behandlung auch schon ein Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat.

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.

Bis zum 7. Tag der täglichen Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) 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.

Zu Beginn der Menopause sollten Nutzen und Risiken der Behandlung mit *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* neu bewertet werden. Eine langfristige (jahrelange) Behandlung mit *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg* sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 Meningeome).

Ausbleibende Monatsblutung

Wenn während des tabletteneinnahmefreien Intervalls keine Blutung eintritt, muss die Behandlung unterbrochen werden. Bevor die Behandlung wieder aufgenommen wird, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Wenn die Arzneimittelaufnahme vergessen wurde

Hinweise für Frauen

Frauen, die das OK zusammen mit *Cyproteronacetat-GRY[®] 50mg Tabletten* einnehmen, sollten die (Film-)Tabletten des Kontrazeptivums zu einem festgesetzten Zeitpunkt (z. B. nach dem Abendessen) einnehmen.

Falls die Einnahme des OK zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muss sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Bei einem Zeitabstand von mehr als 12 Stunden zur letzten Einnahme ist die kontrazeptive Wirkung für diesen Zyklus in Frage gestellt. In diesem Fall sollten die besonderen Regeln zur „Vorgehensweise bei vergessener Tabletteneinnahme“ in der Fachinformation des verwendeten OK befolgt werden.

Wenn die Frau nach vergessener Tabletteneinnahme im nächsten einnahmefreien Intervall keine Abbruchblutung hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Tabletteneinnahme wieder aufgenommen wird.

Vergessen der Einnahme von *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* kann zur Verminderung der therapeutischen Wirksamkeit und zu Zwischenblutungen führen. Die vergessene(n) *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tablette(n)* sollte(n) nicht mehr eingenommen werden (es darf keine doppelte Dosis zum Ausgleich für die vergessene Tablette eingenommen werden) und die Tabletteneinnahme sollte zur gewohnten Zeit zusammen mit dem OK fortgesetzt werden.

Frauen nach der Menopause

Frauen nach der Menopause können *Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten* auch als Monotherapie verabreicht bekommen. In Abhängigkeit der Schwere 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.

Zusätzliche Informationen zu besonderen Patientengruppen*Kinder und Jugendliche*

Vor Abschluss der Pubertät darf Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg nicht angewendet werden, weil ein ungünstiger Einfluss auf das Längenwachstum und die reifenden endokrinen Funktionskreise nicht auszuschließen ist.

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg wird **nicht** für die Anwendung bei Kindern und Erwachsenen unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei älteren Patienten hinweisen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen (d. h. solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten vor, die auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweisen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen**Beim Mann**

Zur palliativen Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, zur Verminderung des Flare-Phänomens, verursacht durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosterons zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten, oder zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten

- 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 Tumore); dies gilt nicht für ein inoperables Prostatakarzinom
- Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg darf bei Patienten mit bestehenden Meningeomen oder Meningeomen in der Vorgeschichte nicht angewendet werden
- schwere chronische Depressionen
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Erkrankungen
- Cyproteronacetat darf nicht vor Abschluss der Pubertät angewendet werden, da nachteilige Auswirkungen auf das Längenwachstum und die noch nicht ausgereiften hormonellen Funktionen nicht ausgeschlossen werden können.

Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, vorausgegangene oder bestehende Lebertumore
- Erkrankungen, die mit Kachexie einhergehen (maligne Tumore)
- Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg darf bei Patienten mit bestehenden Meningeomen oder Meningeomen in der Vorgeschichte nicht angewendet werden
- schwere chronische Depressionen
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Erkrankungen
- schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Sichelzellanämie
- Cyproteronacetat darf 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

- Erkrankungen, die mit Kachexie einhergehen (maligne Tumore)
- Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg darf bei Patienten mit bestehenden Meningeomen oder Meningeomen in der Vorgeschichte nicht angewendet werden
- schwere chronische Depressionen
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Erkrankungen
- schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Sichelzellanämie
- Cyproteronacetat darf 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 Kombination mit einem OK sollten auch die unter „Gegenanzeigen“, „Nebenwirkungen“, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ beschriebenen Hinweise, die sich auf das betreffende östrogenhaltige Arzneimittel beziehen, beachtet werden.

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.

Nebennierenrindenfunktion

Unter der Behandlung sollte die adrenokortikale Funktion regelmäßig überprüft werden, da präklinische Ergebnisse bei hohen Dosen von Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg auf eine mögliche Dämpfung infolge der kortikoidähnlichen Wirkung hinweisen (siehe Abschnitt 5.3).

Leber

Es wurde über direkte lebertoxische Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen bei Patienten berichtet, die mit Cyproteronacetat behandelt wurden. Bei Dosierungen von 100 mg und mehr wurden auch Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet. Bei den meisten berichteten Fällen mit tödlichem Ausgang handelte es sich um Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Die Toxizität ist dosisabhängig und entwickelt sich in der Regel mehrere Monate nach Behandlungsbeginn.

Vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die eine Lebertoxizität vermuten lassen, sollte die Leberfunktion überprüft werden. Bei Auftreten von Lebertoxizität richtet sich die weitere Behandlung nach dem Geschlecht des Patienten. Bei Frauen sollte die Behandlung mit Cyproteronacetat abgesetzt werden. Bei Männern sollte die Behandlung ebenfalls abgesetzt werden, es sei denn, die Lebertoxizität ist durch eine andere Ursache, z. B. Metastasen, erklärbar. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg nur fortgesetzt werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko aufwiegt.

Infolge der Anwendung von Cyproteronacetat wurden in sehr seltenen Fällen gutartige und bösartige Lebertumore beobachtet, die zu lebensgefährlichen Blutungen in die Bauchhöhle führen können. Wenn schwere Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Die Therapie sollte, wenn nötig, abgebrochen werden.

Meningeom

In Verbindung mit der Anwendung von Cyproteronacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) hauptsächlich bei Dosen von 25 mg pro Tag und darüber berichtet. Das Risiko eines Meningeoms 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 Meningeome überwacht werden. Wenn bei einem mit Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg behandelten Patienten ein Meningeom 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 Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Cyproteronacetat sinken könnte.

Der Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg müssen zu Beginn der Menopause neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus

Eine strenge ärztliche Überwachung ist bei Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich, da sich während der Behandlung mit Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg der Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin verändern kann (siehe auch Abschnitt 4.3). 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.

Kurzatmigkeit

In Einzelfällen kann es unter hoch dosierter Cyproteronacetat-Gabe zum Gefühl der Kurzatmigkeit kommen. Differentialdiagnostisch muss in solchen Fällen an den für Progesteron und synthetische Gestagene bekannten stimulierenden Effekt auf die Atmung gedacht werden, der mit Hypokapnie und kompensierter respiratorischer Alkalose einhergeht und nicht als behandlungsbedürftig gilt.

Thromboembolische Ereignisse

Über das Auftreten thromboembolischer Ereignisse bei Patienten, die Cyproteronacetat anwenden, wurde berichtet, obwohl ein Kausalzusammenhang bisher nicht nachgewiesen wurde. Bei Patienten mit vorausgegangenem arteriellen oder venösen thrombotischen /thromboembolischen Ereignissen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese oder mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen besteht ein erhöhtes Risiko für weitere thromboembolische Ereignisse.

Anämie

Über Fälle von Anämie unter der Behandlung mit Cyproteronacetat wurde berichtet. Deshalb sollte die Anzahl der roten Blutkörperchen während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

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

Wie bei jeder antiandrogenen Behandlung kann eine Langzeitanwendung von Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg zu Osteoporose führen.

Behandlung des Prostatakarzinoms

Bei Patienten mit inoperablem Prostatakarzinom und thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese oder bei Patienten, die an Sichelzellanämie 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 (OK)

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 niedrigst möglichen Anteil an Ethinylestradiol, z. B. 30 oder 35 µg, anzuwenden. Bei der Kombination mit einem OK 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 OK 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. Bei Erbrechen und/oder Durchfall sollten die Regeln zur „Vorgehensweise bei vergessener Tabletteneinnahme“ in der Fachinformation des verwendeten OK befolgt 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

Obwohl keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt wurden, ist zu erwarten, dass Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Ritonavir und andere starke CYP3A4-Hemmer den Metabolismus von Cyproteronacetat hemmen, da dieses Arzneimittel durch CYP3A4 metabolisiert wird. Andererseits können CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin und Produkte, die Johanniskraut enthalten, den Cyproteronacetat-Spiegel senken.

In-vitro-Inhibitionsuntersuchungen belegen eine potenzielle Hemmung der Cytochrom-P450-Enzyme CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 und 2D6, wobei CYP2C8 am empfindlichsten für eine Hemmung ist. Wechselwirkungen mit CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid) wurden jedoch nicht untersucht oder berichtet.

Das Risiko einer statinbedingten Myopathie oder Rhabdomyolyse kann erhöht sein, wenn solche HMG-CoA-Hemmer (Statine), die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden, zusammen mit hohen therapeutischen Cyproteronacetat-Dosen (3 x 100 mg pro Tag) verabreicht werden, da sie demselben Stoffwechselweg unterliegen.

Bei der Kombinationsbehandlung mit einem oralen Kontrazeptivum müssen auch die für dieses OK beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen berücksichtigt werden.

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).

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten



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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Frauen, die Cyproteronacetat erhielten, sind Schmierblutungen, Gewichtszunahme und Depressionen, und bei Männern verringerte Libido, erektile Dysfunktion und reversible Hemmung der Spermatogenese.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Cyproteronacetat erhielten, sind hepatotoxische Reaktionen, gutartige und bösartige Lebertumore, die zu intraabdominalen Blutungen führen können, sowie thromboembolische Ereignisse.

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)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Meningeom ^{*3}	Gutartige und bösartige Lebertumore (Männer) ^{*4}	Gutartige und bösartige Lebertumore (Frauen) ^{*4}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Anämie ^{*4}
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktion (Männer)		Überempfindlichkeitsreaktion (Frauen)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme (Männer)				Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme (Frauen)
Psychiatrische Erkrankungen	Verminderte Libido (Männer) ^{*1} , erektile Dysfunktion (Männer) ^{*1}	Depressive Verstimmung (Männer), (vorübergehende) Unruhe (Männer)				Depressive Verstimmung (Frauen), (vorübergehende) Unruhe (Frauen), verminderte Libido (Frauen), gesteigerte Libido (Frauen)
Gefäßerkrankungen						Thromboembolische Ereignisse ^{*4}

Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten

teva

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Kurzatmigkeit (Männer)* ⁴				Kurzatmigkeit (Frauen)* ⁴
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						Intraabdominale Blutung* ⁴
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepato-toxische Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis, erhöhte Transaminasenwerte, Leberversagen (Männer)* ⁴				Hepato-toxische Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis, erhöhte Transaminasenwerte, Leberversagen (Frauen)* ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Ausschlag (Männer)			Ausschlag (Frauen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Osteoporose (Männer)* ⁴
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Reversible Hemmung der Spermatogenese (Männer)* ²	Gynäkomastie (Männer)				Ovulationshemmung (Frauen), Schmerzen und Spannungsgefühl in der Brust (Frauen), Vergrößerung der Brüste (Frauen), irreguläre gynäkologische Blutungen und Amenorrhoe (Frauen), Schmierblutung (Frauen)* ⁴
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Müdigkeit (Männer), Hitzewallungen (Männer), Schweißausbrüche (Männer)				Müdigkeit (Frauen)

*¹ Unter Behandlung mit Cyproteronacetat sind Sexualtrieb und Potenz vermindert und die Gonadenfunktion ist gehemmt. Diese Veränderungen sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

*² Im Verlauf einer mehrwöchigen Behandlung wird bei Männern als Folge der antiandrogenen und antigonadotropen Wirkung von Cyproteronacetat die Spermatogenese gehemmt. Die Menge des Ejakulats ist verringert. Innerhalb weniger Monate nach Beendigung der Therapie erholt sich die Spermatogenese allmählich wieder. Die Wirkung auf das Ejakulat ist ebenfalls vollständig reversibel.

*³ Über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde in Verbindung mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

*⁴ Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

Der am besten geeignete MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben. Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen sind nicht aufgelistet, sollten aber ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Bei Frauen wird während der kombinierten Behandlung mit einem OK die Ovarialfunktion gehemmt, so dass eine vorübergehende Infertilität besteht.

Bei der Kombination mit einem OK sollten auch die unter „Gegenanzeigen“, „Nebenwirkungen“, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ beschriebenen Hinweise, die sich auf das betreffende OK beziehen, berücksichtigt werden.

Bei Männern kann Cyproteronacetat zu einer Gynäkomastie führen (manchmal zusammen mit einer Berührungsempfindlichkeit der Mammillen), die sich in der Regel nach Absetzen oder einer Dosisreduktion zurückbildet.

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: Antiandrogene, rein, Cyproteron, 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 Spermio-genese.

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

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.

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 vermindert und die Hodenfunktion ist gehemmt. Diese Veränderungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel.

In seltenen Fällen wurde bei höheren Dosen von Cyproteronacetat über leicht erhöhte Prolaktinspiegel berichtet, was bei Männern mit Gynäkomastie verbunden sein kann.

Meningeom

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die 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

Systemische Toxizität

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In tierexperimentellen Untersuchungen führten höhere Dosen bei Ratten und Hunden zu kortikoidähnlichen Wirkungen auf die Nebennieren, was auf ähnliche Wirkungen beim Menschen bei der höchsten verabreichten Dosis (300 mg/Tag) hinweisen könnte.

Reproduktionstoxizität

Die Gabe von Cyproteronacetat an trächtige Ratten und Kaninchen ist mit einer Feminisierung männlicher Föten verbunden. Die Behandlung von Mausembryos mit hohen Dosen Cyproteronacetat während der Präimplantation und Embryogenese ist mit einer Zunahme an Gaumenspalten, Fehlbildungen des Harntrakts und einer zystischen Erweiterung der Atemwege verbunden. Diese Wirkungen wurden bei Ratten und Kaninchen nicht festgestellt. Bei (nahezu) ausgetragenen Ratten und Mäusen führte die Behandlung mit Cyproteronacetat zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der neuroendokrinen und akzessorischen Funktion der Geschlechtsorgane. Die orale Gabe an männliche Ratten kann zu einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit führen.

Genotoxizität und Karzinogenität

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. Bislang gibt es keine Hinweise, dass die Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen erhöht ist.

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 des Behältnisses

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

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig