

## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyproteronacetat beta 100 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 100 mg Cyproteronacetat (CPA).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 159,05 mg Lactose pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis gebrochen weiß, kapselförmig, mit Bruchkerbe auf einer Seite und dem Aufdruck 100 auf der anderen Seite. Abmessungen: ca. 5,5 – 6,5 mm x ca. 13,5 – 14,5 mm

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur palliativen Therapie des metastasierenden 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 Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosteron hervorgerufen werden können.
- zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### *Art der Anwendung*

Zum Einnehmen

##### *Dosierung*

Die Tabletten sollten mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die tägliche Höchstdosis beträgt 300 mg.

- Antiandrogen-Behandlung des Prostatakarzinoms:

- *Palliative Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms ohne Hodenentfernung oder Behandlung mit LHRH-Agonisten:*

Täglich 2- bis 3-mal 100 mg.

Wenn es zur Besserung oder Remission gekommen ist, soll weder die Therapie abgesetzt noch die Dosis reduziert werden.

- *Initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosteron hervorgerufen werden können*

Zunächst 5 - 7 Tage täglich 2-mal 100 mg, anschließend 3 bis 4 Wochen lang täglich 2-mal 100 mg **zusammen mit** einem LHRH-Agonisten in der dafür vorgesehenen Dosierung.

Bei der Behandlung mit LHRH-Agonisten sind die Angaben in der Packungsbeilage des verwendeten Präparates zu beachten.

- *Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten:*

Die empfohlene Dosis beträgt 50 - 150 mg täglich. Sie kann bei Bedarf bis zu 100 mg 3-mal täglich gesteigert werden.

### ***Ergänzende Information über spezielle Gruppen von Patienten***

#### ***Kinder und Jugendliche***

CPA sollte bei männlichen Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen.

Vor Abschluss der Pubertät darf CPA bei Patienten nicht angewendet werden, weil ein ungünstiger Einfluss auf das Längenwachstum und die reifenden endokrinen Funktionskreise nicht auszuschließen ist.

#### ***Geriatrische Patienten***

Untersuchungen zur Pharmakokinetik von CPA bei älteren Patienten wurden nicht durchgeführt.

#### ***Patienten mit Lebererkrankungen***

Die Anwendung von CPA ist bei Patienten mit Lebererkrankungen kontraindiziert, solange sich die Leberlaborwerte noch nicht wieder normalisiert haben.

#### ***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

Untersuchungen zur Pharmakokinetik von CPA bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden nicht durchgeführt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- Leberkrankheiten,
- Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom,
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumore (nur, wenn sie nicht durch Metastasen des Prostatakarzinoms bedingt sind),
- bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen (außer bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom),
- bestehende Meningiome oder Meningiome in der Vorgeschichte,
- schwere chronische Depressionen,
- bestehende thromboembolische Ereignisse,
- Jugendliche vor Abschluss der Pubertät und Kinder (siehe Abschnitt 4.2).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko über die Anwendung im Einzelfall zu entscheiden, wenn vorausgegangene thromboembolische Prozesse, schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen oder eine Sichelzellenanämie vorliegen.

##### **Thromboembolische Ereignisse**

Über das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten unter CPA liegen Berichte vor. Bei Patienten mit vorausgegangenen arteriellen oder venösen thrombotischen/thromboembolischen Ereignissen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt), mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese oder mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen besteht ein erhöhtes Risiko für weitere thromboembolische Ereignisse.

##### **Nebennierenrinde**

Unter der Behandlung sollte die adrenokortikale Funktion regelmäßig überprüft werden, da präklinische Ergebnisse auf eine Dämpfung infolge der kortikoidähnlichen Wirkung von CPA hinweisen (siehe Abschnitt 5.3).

##### **Leber**

Es wurde über direkte lebertoxische Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen bei Patienten berichtet, die mit CPA behandelt wurden. Bei Dosierungen von 100 mg und mehr wurden auch Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet. In 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. Bestätigt sich der Verdacht auf Lebertoxizität, sollte CPA abgesetzt werden, es sei denn, die Lebertoxizität ist durch eine andere Ursache, z. B. Metastasen, erklärbar. In diesem Fall sollte die Behandlung mit CPA nur fortgesetzt werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko aufwiegt.

Infolge der Anwendung von CPA wurden gutartige und bösartige Lebertumore in sehr seltenen Fällen 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 beta behandelten Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Cyproteronacetat beta und anderen cyproteronacetathaltigen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden (siehe Abschnitt „Gegenanzeigen“).

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der

Behandlung mit Cyproteronacetat sinken könnte.

### **Kohlenhydratstoffwechsel**

Bei Diabetikern sind unter CPA Blutzuckeranstiege beobachtet worden. Es ist daher ratsam, bei Patienten mit Diabetes mellitus den Kohlenhydratstoffwechsel besonders sorgfältig zu überwachen, da sich während der Behandlung mit CPA die erforderliche Dosis für orale Antidiabetika oder Insulin verändern kann (siehe Abschnitt 4.3).

### **Atmung**

Unter hochdosierter CPA-Gabe kann es häufig 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.

### **Erythropoese**

Unter der Behandlung mit CPA traten Fälle von Anämie auf. Deshalb sollte das rote Blutbild während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

### **Fortpflanzungsorgane und Veränderungen der Brust**

Aufgrund des antiandrogenen und des antigonadotropen Effektes von CPA wird im Verlaufe einer mehrwöchigen Behandlung sehr häufig die Spermatogenese gehemmt. Ebenso ist die Ejakulatmenge reduziert. Die sich während der Therapie langsam entwickelnde Einschränkung der Spermatogenese, die im Allgemeinen mit Infertilität einhergeht, ist nach Absetzen reversibel. Innerhalb weniger Monate, manchmal bis zu 20 Monaten, nach Beendigung der Therapie wird sich die Spermatogenese allmählich wieder von selbst normalisieren, so dass sich ein Zustand wie vor der CPA-Anwendung wieder einstellt. Auch der Effekt auf das Ejakulat ist vollständig reversibel. Sehr häufig treten Beeinträchtigungen der Libido auf, sowie Impotenz. Bei Männern im zeugungsfähigen Alter, für die die Fertilität nach Abschluss der Medikation von Bedeutung sein könnte, empfiehlt es sich, vorsorglich vor Behandlungsbeginn mindestens ein Kontrollspermatogramm anzufertigen. Damit lässt sich eventuellen ungerechtfertigten Behauptungen über eine spätere Infertilität infolge der Antiandrogentherapie am ehesten begegnen.

Bei behandelten Männern tritt häufig eine Gynäkomastie auf, die sich im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung oder einer Dosisreduktion zurückbildet.

### **Lactose-Hinweis**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **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 CPA hemmen, da dieses Arzneimittel durch CYP3A4 metabolisiert wird. Andererseits können CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin und Produkte, die Johanniskraut enthalten, den CPA-Spiegel senken.

In vitro Inhibitionsuntersuchungen belegen eine potenzielle Hemmung der Zytochrom-P450-Enzyme CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 und 2D6 bei hohen therapeutischen Dosen von 100 mg CPA dreimal pro Tag.

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 Dosen von CPA verabreicht werden, da sie demselben Stoffwechselweg unterliegen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von CPA während der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert.

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

CPA kann zu Müdigkeit und verminderter Vitalität führen und die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann CPA das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions, ADRs) von Patienten, die CPA einnahmen, sind verringerte Libido, erektile Dysfunktion und reversible Hemmung der Spermatogenese.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen betrafen hepatotoxische Reaktionen, gutartige und bösartige Lebertumore, die zu intraabdominalen Blutungen führen können, sowie thromboembolische Ereignisse.

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit CPA berichtet wurden. Die Nebenwirkungen, die ausschließlich als Post-Marketing-Daten berichtet wurden und für die eine Häufigkeit nicht abgeschätzt werden kann, werden in der Häufigkeitskategorie „Häufigkeit nicht bekannt“ aufgeführt.

Systemorganklasse MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Meningiom § *	Gutartige und bösartige Lebertumore *	
Untersuchungen			Prolaktin- spiegel leicht erhöht		Kortisolspiegel erniedrigt	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Anämie *
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gefühl der Kurzatmigkeit *				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag			Trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Osteoporose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunah me oder Gewichtsabnah me				Blutzucker- anstiege bei Diabetikern *
Gefäßerkrankungen						Thromboem- bolische Ereignisse)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit Hitzewallungen, Schweißaus- brüche				
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfind- lichkeits- reaktionen		
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatotoxische Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis, Leberversagen *				

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Reversible Hemmung der Spermatogenese	Gynäkomastie	Berührungsempfindlichkeit der Mamillen			
Psychiatrische Erkrankungen	Verminderte Libido, Erektile Dysfunktion	Depressive Verstimmung, Vorübergehende Unruhe, Antriebsminderung				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						Intra-abdominale Blutungen *

§ Siehe Abschnitt 4.3

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

Im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die CPA als Wirkstoff enthalten, wurde häufig über Magenbeschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit berichtet.

Im Zusammenhang mit längerer Anwendung (Jahre) von CPA in Dosierungen von 25 mg/Tag und mehr ist über das Auftreten (multipler) Meningiome berichtet worden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Unter hochdosierter CPA-Therapie wurden vereinzelt Anämien und eine Verminderung der körpereigenen Kortisolproduktion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei männlichen Patienten sind unter der Behandlung mit CPA Sexualtrieb und Potenz vermindert und die Gonadenfunktion ist gehemmt. Diese Veränderungen sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Im Verlauf einer mehrwöchigen Behandlung wird als Folge der antiandrogenen und antigonadotropen Wirkung die Spermatogenese gehemmt. Innerhalb weniger Monate nach Beendigung der Therapie erholt sich die Spermatogenese allmählich wieder (siehe Abschnitt 4.4).

Bei behandelten Männern tritt häufig eine Gynäkomastie auf. Sie ist gelegentlich mit starker Berührungsempfindlichkeit der Mamillen verbunden. Nach Behandlungsende bilden sich diese Veränderungen meist zurück.

Wie auch bei anderen antiandrogenen Wirkstoffen kann die Langzeitanwendung von CPA in sehr seltenen Fällen zu Osteoporose führen.

Zu Beginn der Behandlung führt CPA zu einer negativen Stickstoffbilanz, die sich aber im Verlauf der Anwendung ausgleicht. Wegen dieser initialen katabolen Wirkung soll CPA vorsichtshalber bei bekannten oder vermuteten malignen Erkrankungen (Ausnahme: Prostatakarzinom) nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Tendenz zu einer leichten Erhöhung des Prolaktinspiegels wurde unter höheren CPA-Dosen gelegentlich beobachtet.

Aufgrund verminderter Talgdrüsensekretion kann es zu trockener Haut kommen.

Der am besten geeignete MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion zu beschreiben. Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen sind nicht aufgelistet, sollten aber ebenfalls in Betracht gezogen 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 an das Bundesinstitut für Arzneimittel und

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Hinweise auf schwere gesundheitsschädliche Effekte nach Überdosierung von CPA. Studien zur akuten Toxizität nach Gabe von Einzeldosen haben gezeigt, dass CPA als praktisch nicht toxisch einzustufen ist. Ebenso wenig ist eine akute Intoxikation nach einmaliger versehentlicher Einnahme eines Vielfachen der für die Behandlung erforderlichen Dosis zu erwarten.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogen, rein, Cyproteron

ATC-Code: G03 HA01

CPA wirkt antiandrogen, gestagen sowie antigonadotrop. Diese drei Partialwirkungen lassen sich beim Tier und beim Menschen nachweisen.

##### 1) Endokrinpharmakologische Untersuchungen am Tier

###### *Antiandrogene Wirkung*

CPA verhindert die Wirkung von endogen gebildeten und exogen zugeführten Androgenen an den Erfolgsorganen durch kompetitive Hemmung. Es kommt zu einer Blockade der Translokation des DHT-Rezeptor-Komplexes in den Zellkern. In In-vitro-Zellkulturexperimenten zur Prüfung der Wirkung von CPA auf Funktionen des Androgenrezeptors weist CPA hohe antiandrogene Wirkstärke (Potenz) auf. Zusätzlich tritt in einigen In-vitro-Testsystemen eine geringe partial-agonistische Wirkung von CPA am Androgenrezeptor auf. Der stimulierende Effekt von männlichen Sexualhormonen auf androgenabhängige Strukturen und Funktionen wird durch CPA abgeschwächt oder aufgehoben: CPA führt beim Tier dosisabhängig zur Atrophie der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, d. h. der Prostata, der Samenblasen und Präputialdrüsen. Es beeinflusst die Hodenfunktion: Die Spermatogenese wird dosisabhängig gehemmt. Bei Hunden, Kaninchen, Schweinen und Affen wird durch CPA, ähnlich wie beim Menschen, die Libido gehemmt.

Bei Ratten kann der Beginn der Pubertät verhindert oder verzögert werden. CPA hemmt den physiologischen Schluss der Epiphysenfugen und die Knochenreifung.

Es beeinträchtigt die Talgdrüsenfunktion, die Dicke der Epidermis nimmt ab.

Die Behandlung gravider Tiere mit CPA führt zu Entwicklungsstörungen bei männlichen Feten. Testosteronabhängige Differenzierungsvorgänge werden beeinflusst: Es kommt zu mehr oder weniger ausgeprägten Feminisierungserscheinungen.

###### *Gestagene Wirkung*

Im Clauberg-Test (Kaninchen), ist die Wirkstärke (Potenz) von CPA nach subkutaner Applikation 100-fach größer als die von Progesteron. In Tests auf Gestagenwirkung an der Ratte ist CPA nach subkutaner Applikation vergleichbar wirkstark (potent) wie Progesteron.

###### *Antigonadotrope Wirkung*

Wie alle stark wirksamen Gestagene hat CPA antigonadotrope Eigenschaften, die sich beim männlichen Geschlecht in einer Hemmung des Hodenwachstums, beim weiblichen in einer Hemmung der Ovulation manifestieren.



## 2) Endokrinpharmakologische Untersuchungen am Menschen

### *Antiandrogene Wirkung*

CPA hemmt kompetitiv die Wirkung von Androgenen an ihren Erfolgsorganen. Beim Menschen wurden u. a. folgende, damit zusammenhängende Effekte beschrieben:

Hemmung des Geschlechtstriebes, Verminderung der Talgdrüsenaktivität, Beeinflussung des Haarwachstums, Verhinderung androgener Wachstumsimpulse auf das Prostatagewebe, Hemmung vorzeitiger puberaler Entwicklungsvorgänge, auch am Knochen.

### *Gestagene Wirkung*

CPA ist ein stark wirksames Gestagen. Es führt im Aufbauversuch nach Kaufmann bereits bei einer Gesamtdosis von 20 - 30 mg zur Transformation des Endometriums.

### *Antigonadotrope Wirkung*

Als stark wirksames Gestagen hat CPA einen zentral hemmenden Effekt. Wegen dieser antigonadotropen Wirkung kommt es nicht zum gegenregulatorischen Anstieg der LH-Sekretion, obwohl die Androgene durch die antiandrogene Wirkung von CPA auch von den Rezeptoren im Hypothalamus verdrängt werden, an denen sie ihre negative Rückkopplung ausüben.

Vielmehr wird die LH- und auch die FSH-Sekretion durch die gestagene Partialwirkung von CPA gehemmt. In der Folge kommt es zu einer Abnahme von Testosteron und Estrogenen im Plasma.

Dieser zentral hemmende Effekt von CPA kommt auch bei der Kombination mit LH-RH-Agonisten zum Tragen. Der durch diese Stoffgruppe ausgelöste initiale Testosteronanstieg wird durch CPA abgeschwächt.

### *Weitere Wirkungen auf endokrinologische Parameter*

Die Konzentration von Testosteron und Estrogenen sinken unter CPA ab.

Ein deutlicher Einfluss auf 17-Ketosteroide und 17-ketogene Steroide ist nicht gefunden worden. Die Kortisolsekretion blieb unverändert oder war vermindert. Die Funktion der Nebennierenrinden(NNR)-Hypophysenvorderlappen(HVL)-Hypothalamus-Achse war bei Erwachsenen überwiegend unbeeinflusst. Die Bewertung aller Ergebnisse lässt den Schluss zu, dass die Reaktionsfähigkeit des Systems in der Regel nicht beeinträchtigt wird.

### *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 Meningeoms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis  $\geq 3$  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.

<u>Kumulative Dosis von Cyproteronacetat</u>	<u>Inzidenzrate (in Patienten-Jahren)</u>	<u>HR<sub>adj</sub> (95% KI)<sup>a</sup></u>
<u>Leicht exponiert (&lt;3 g)</u>	<u>4,5/100.000</u>	<u>Ref.</u>
<u>Exponiert zu <math>\geq 3</math> g</u>	<u>23,8/100.000</u>	<u>6,6 [4,0-11,1]</u>
<u>12 bis 36 g</u>	<u>26/100.000</u>	<u>6,4 [3,6-11,5]</u>
<u>36 bis 60 g</u>	<u>54,4/100.000</u>	<u>11,3 [5,8-22,2]</u>

<u>mehr als 60 g</u>	<u>129,1/100.000</u>	<u>21,7 /10,8-43,5]</u>
----------------------	----------------------	-------------------------

<sup>a</sup> 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

Nach oraler Gabe wird CPA rasch und vollständig über einen weiten Dosisbereich resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA nach Verabreichung von CPA beträgt 88 %. Nach oraler Gabe von CPA können etwa 3 Stunden später maximale Wirkstoffspiegel von etwa 140 ng/ml erwartet werden. Nachfolgend sinken die Serumkonzentrationen während eines Zeitintervalls von etwa 24 bis 120 Stunden im Mittel mit einer terminalen Halbwertszeit von  $43,9 \pm 12,8$  Stunden ab. Die totale Clearance von CPA aus dem Serum beträgt  $3,5 \pm 1,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ . CPA wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im Serum ist das 15 $\beta$ -Hydroxy-CPA. Der Phase-1-Metabolismus von CPA wird hauptsächlich durch das Zytochrom-P450-Enzym CYP3A4 katalysiert.

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

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

Aufgrund der langen terminalen Halbwertszeit des CPA, ist bei täglicher Verabreichung innerhalb eines Behandlungszyklus eine Kumulation des Wirkstoffes im Serum etwa um den Faktor 3 zu erwarten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Systemische Toxizität

Basierend auf konventionellen Studien zur chronischen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine spezifischen Gefahren für den Menschen erkennen.

### Reproduktionstoxizität

Die vorübergehende Fertilitätshemmung bei männlichen Ratten durch die tägliche orale Behandlung ergab keine Hinweise darauf, dass nach Behandlung mit CPA Keimzellen in einer Weise geschädigt werden, die zu Fehlentwicklungen oder Fertilitätsstörungen bei den Nachkommen führen könnten.

### Genotoxizität/Karzinogenität

Die Prüfung von CPA in einer anerkannten Standard-Testbatterie ergab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In weiteren Untersuchungen führte CPA jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten, Affen und Menschen. Diese DNA-Adduktbildung wurde unter systemischen Expositionsbedingungen beobachtet, die bei empfohlener therapeutischer Dosierung auftreten könnten. Eine Folge der In-vivo-Behandlung war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberzellherde mit veränderter Enzymexpression in

weiblichen Ratten und eine erhöhte Mutationshäufigkeit bei transgenen Ratten, die ein Bakteriengen als Mutationsmarker trugen.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit ungewiss. Die bisherige klinische Erfahrung und sorgfältig durchgeführte epidemiologische Studien weisen nicht auf eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen hin.

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

Insgesamt spricht aus den vorliegenden Daten nichts gegen den Einsatz von CPA beim Menschen, wenn diese Anwendung gemäß den angegebenen Indikationen und in der empfohlenen Dosierung erfolgt.

In experimentellen 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Povidon K 30 (E 1201)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 572/E 470b)

### **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 Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/AL Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 10, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

**betapharm**  
Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg

Telefon 08 21/74 88 10  
Telefax 08 21/74 88 14 20  
e-mail [info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

*Unsere Service-Nummern für Sie:*

Telefon 08 00/74 88 100

Telefax 08 00/74 88 120

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

69221.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 9.7.2008

Datum der Erteilung der Verlängerung: 15.01.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2020

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig