

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyproderm
2 mg/0,035 mg Filmtabletten

Cyproteronacetat und Ethinylestradiol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 47,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gelblich bis gelbbraune, runde Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Cyproderm sollte erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlung zur Aknetherapie angewendet werden.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cyproderm unterdrückt die Ovulation und ist damit kontrazeptiv wirksam. Patientinnen, die Cyproderm anwenden, sollen deshalb nicht zusätzlich ein hormonelles Empfängnisverhütungsmittel anwenden, da dies zu einer Überdosierung mit Hormonen führt und für einen effektiven Konzeptionschutz nicht erforderlich ist. Aus demselben Grund sollen Frauen, die schwanger werden wollen, Cyproderm nicht anwenden.

Cyproderm muss regelmäßig eingenommen werden, um einen ausreichenden therapeutischen Effekt und eine effektive kontrazeptive Wirkung zu entfalten.

Anwendung

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinanderfolgende Tage muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt, die häufig am 2.–3. Tag nach Einnahme der letzten Tablette beginnt und noch andauern kann, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Der Empfängnischutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag und besteht auch während der 7-tägigen Pausen. Die gleichzeitige Anwendung hormonaler Empfängnisverhütungsmittel muss deswegen unterbleiben.

Beginn der Einnahme

- **Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)**

Die Einnahme von täglich 1 Tablette wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Menstruation) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage des Einnahmezyklus eine zusätzliche Schutzmaßnahme (Barrieremethode) zur Empfängnisverhütung empfohlen.

Nur Frauen, die amenorrhöisch sind, fangen mit der vom Arzt verordneten Therapie sofort an; in diesem Fall ist der 1. Einnahmetag mit dem 1. Zyklustag gleichzustellen und entsprechend den folgenden Empfehlungen weiterzurechnen.

- **Vorangegangene Einnahme eines Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption oder Anwendung eines Vaginalringes oder eines transdermalen Pflasters**

Mit der Einnahme von Cyproderm soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates (oder nach der Entfernung des Rings oder des Pflasters) begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen Tabletten-freien (Ring-freien, Pflaster-freien) Intervall, beziehungsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates

- **Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)**

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag mit der Einnahme von Cyproderm begonnen werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme erforderlich.

- **Nach einem Abort im ersten Trimenon**

Es kann sofort mit der Einnahme begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung erforderlich.

- **Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon**

Die Einnahme sollte an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

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

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wenn die Einnahme einer Cyproderm-Tablette zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muss sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist nicht eingeschränkt. Wenn der Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten wird, ist der Konzeptionschutz nicht mehr zuverlässig. Bei vergessener Tabletteneinnahme sind grundsätzlich 2 Punkte zu berücksichtigen:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um einen ausreichenden Konzeptionschutz aufzubauen, d. h. eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- **Woche 1**

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist um so höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

- **Woche 2**

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

- **Woche 3**

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls kann ein voller Konzeptionschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h. zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Blisterpackung begonnen.

Bei vergessener Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung im nächsten regulären einnahmefreien Intervall sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Ausbleiben der Entzugsblutung

Wenn die Entzugsblutung ausbleibt, soll die Anwendung bis zum sicheren Ausschluss einer Schwangerschaft nicht fortgesetzt werden.

Verhalten bei Zwischenblutungen

Bei Zwischenblutungen ist die Einnahme von Cyproderm unbedingt fortzusetzen. Schmierblutungen sistieren meist von selbst oder können – ebenso wie die Zwischenblutungen in Menstruationsstärke (Durchbruchblutungen) – durch die zusätzliche Gabe von täglich 25–50 µg Ethinylestradiol (nicht jedoch über die letzte Tablette einer Packung Cyproderm hinaus) innerhalb von 4–5 Tagen beseitigt werden.

Sollten Durchbruchblutungen nicht sistieren oder sich wiederholen, ist zum Ausschluss eines organischen Leidens eine eingehende Untersuchung mit Abrasio indiziert.

Das Gleiche gilt bei Schmierblutungen, die mehrere Zyklen nacheinander in unregelmäßigen Abständen oder erstmalig nach längerer Anwendung von Cyproderm auftreten. In diesen Fällen werden die Blutungen meist durch organische Veränderungen und nicht durch das Präparat verursacht.

Verhalten bei Erbrechen oder schwerem Durchfall

Erbrechen oder schwerer Durchfall führen möglicherweise zu einer nicht vollständigen Aufnahme der Wirkstoffe. Zusätzliche andere, nichthormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) sind anzuwenden. Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette empfiehlt sich, die unter Punkt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwen-

dung" genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten anzuwenden. Wenn die betroffene Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Leber

Nach dem Abklingen einer Virushepatitis (Normalisierung der Leberparameter) sollten etwa sechs Monate vergehen, bevor man Präparate wie Cyproderm anwendet.

4.3 Gegenanzeigen

Präparate mit einer Estrogen/Gestagen-Kombination dürfen nicht beim Vorliegen einer der unten angeführten Umstände angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Störungen zum ersten Mal während der Einnahme des Kombinationspräparates auftreten, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Orbitsasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5),
- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1),
- Eigen- oder Familienanamnese mit bekannter, idiopathischer venöser Thromboembolie (VTE) (wobei sich die Familienanamnese auf eine VTE bereits im relativ jungen Alter bei einem Geschwister- oder Elternteil bezieht),
- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- Bestehende oder vorausgegangene Arterienthrombose (z.B. Myokardinfarkt) oder vorrausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke),
- Vererbte oder erworbene Prädisposition für eine Venen- oder Arterienthrombose wie z.B. Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans),
- Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult,
- Vorhandensein schwerer oder mehrerer Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienthrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z. B.:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Sichelzellenanämie,
- Bestehende oder ehemals aufgetretene Pankreatitis, die mit einer schweren Hypertriglyceridämie einhergeht,
- Vorausgegangene oder bestehende schwere Leberfunktionsstörungen (auch Ausscheidungsstörungen wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom) solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben,

- Vorausgegangene oder bestehende (benigne oder maligne) Lebertumoren,
- Diagnostisch ungeklärte vaginale Blutungen,
- Migräne mit fokalen, neurologischen Störungen in der Anamnese,
- Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“),
- Bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen der Genitalorgane oder der Mammæ, wenn diese durch Sexualhormone beeinflusst werden,
- Idiopathischer Schwangerschaftsikerus, schwerer Schwangerschaftspruritus oder Herpes gestationis in der Anamnese, Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften,
- Bestehender Schwangerschaftswunsch, Schwangerschaft, Stillzeit
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.

Cyproderm soll nicht von Männern angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Dauer der Anwendung

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Anwendung sollten eine gründliche allgemeine Untersuchung (u.a. Körpergewicht, Blutdruck, Herz, Beine und Haut, Untersuchung des Urins auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) sowie gynäkologische Untersuchungen (einschließlich der Mammæ und eines zytologischen Abstrichs von Portio und aus Cervix uteri) durchgeführt und eine sorgfältige Familienanamnese erhoben werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen zu können. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen Abständen. Störungen des Gerinnungssystems sind auszuschließen, wenn bei Blutsverwandten bereits im jüngeren Alter thromboembolische Krankheiten (z. B. tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Herzinfarkt) aufgetreten sind.

Es sollte des Weiteren darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva nicht gegen HIV-Infektionen (AIDS) und andere sexuell übertragbare Krankheiten schützt.

Liegt eine der nachstehend erwähnten Erkrankungen/ Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Cyproderm gegen die möglichen Risiken für die Frau abgewogen und mit dieser diskutiert werden, bevor sie sich dazu entschließt, Cyproderm anzuwenden. Bei einer Verschlim-

merung/Exazerbation oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Frau sich an ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Cyproderm beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

- Die Anwendung von Cyproderm birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Cyproderm durch eine Frau oder bei der erneuten Aufnahme oder einem Wechsel nach einer mindestens einen Monat langen pillenfreien Zeit am größten. Eine venöse Thromboembolie kann in 1–2 % der Fälle tödlich verlaufen.
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE bei Anwenderinnen von Cyproderm 1,5- bis 2-mal so groß ist wie bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und möglicherweise ähnlich dem Risiko für Desogestrel-/Gestoden-/Drospirenon-haltige KOK.
- Die Anwendergruppe von Cyproderm umfasst wahrscheinlich Patientinnen, die ein angeborenes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie z. B. aufgrund des polzystischen Ovarialsyndroms.
- Epidemiologische Studien haben die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva außerdem mit einem erhöhten Risiko für eine arterielle (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) Thromboembolie in Verbindung gebracht. In sehr seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva vom Auftreten einer Thrombose in anderen Blutgefäßen, z. B. Arterien und Venen der Leber, des Mesenteriums, der Niere, des Gehirns oder der Netzhaut berichtet.
- Als Symptome einer Venen- oder Arterienthrombose oder eines zerebrovaskulären Insults können die folgenden auftreten: ungewöhnliche unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellung; plötzliche starke Brustschmerzen, unabhängig davon, ob diese in den linken Arm ausstrahlen; plötzliche Atemnot; plötzlich einsetzender Husten; jegliche ungewöhnlichen, schweren, länger anhaltenden Kopfschmerzen; plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Doppelsehen; schleppende Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; Schwäche oder sehr deutliches Taubheitsgefühl, die/das plötzlich eine Seite oder einen Teil des Körpers befällt; motorische Störungen; „akutes“ Abdomen
- Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse steigt mit:
 - zunehmendem Alter;
 - Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Cyproderm anwenden wollen);

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

Frauen, die Cyproderm anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombo-

se an ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist Cyproderm abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulantien (Cumarine) sollten geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, welche Rolle hier die schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) spielen.

Eine Metaanalyse, in die 54 epidemiologische Untersuchungen eingingen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs bei Frauen, die zur Zeit kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption schrittweise wieder zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig oder in letzter Zeit kombinierte orale Kontrazeptiva genommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Untersuchungen geben keinen Aufschluss über die Ursache. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei Anwenderinnen von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption, die biologischen Wirkungen dieser Arzneimittel oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die schon seit jeher kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, befindet sich diagnostizierter Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als der Brustkrebs, der bei Frauen, die noch nie Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption angewandt haben, diagnostiziert wird.

In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen, zu denen auch die in Cyproderm enthaltenen Wirkstoffe gehören, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, zu deren möglichen Komplikationen lebensgefährliche Blutungen in die Bauchhöhle gehören können. Wenn unklare Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Bösartige Tumoren können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Meningeom

Das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet, insbesondere bei hohen Dosen von 25 mg pro Tag und darüber sowie bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Wenn bei einem Patienten die Diagnose Meningeom gestellt wird, muss jedes cyproteronacetathaltige Arzneimittel, ein-

schließlich Cyproderm, vorsichtshalber abgesetzt werden.

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Cyproderm

- Migräne-artige Kopfschmerzen, die erstmalig oder verstärkt auftreten oder ungewöhnlich häufig oder ungewohnt stark auftretende Kopfschmerzen,
- akute Seh- oder Hörstörungen oder andere Wahrnehmungsstörungen, sowie Bewegungsstörungen, insbesondere Lähmungen (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls),
- erste Anzeichen von Thrombophlebitiden oder thromboembolischen Erscheinungen (zum Beispiel ungewohnte Schmerzen oder Schwellungen in einem oder beiden Beinen, stechende Schmerzen beim Atmen oder Husten unklarer Ursache). Schmerz- oder Engegefühl im Brustraum,
- 4 Wochen vor einer geplanten großen Operation (z. B. abdominal, orthopädisch), jegliche chirurgische Eingriffe an den Beinen, ärztliche Behandlung von Varizen oder längere Immobilisation, z. B. nach Unfällen oder einer Operation. Mit der Einnahme darf nicht früher als zwei Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder begonnen werden. Bei Notoperationen ist üblicherweise eine Thromboseprophylaxe indiziert, z. B. mit Heparin subkutan.
- Auftreten von Gelbsucht, Hepatitis oder generalisiertem Pruritus,
- Zunahme epileptischer Anfälle,
- stärkerer Blutdruckanstieg,
- Einsetzen von schweren Depressionen,
- starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrößerung,
- deutliche Verschlechterung von Erkrankungen, die sich bekanntermaßen während der Anwendung von hormonalen Empfängnisverhütungsmitteln oder Schwangerschaft verschlimmern,
- Schwangerschaft ist ein Grund für das sofortige Absetzen, weil einige Untersuchungen darauf schließen lassen, dass orale Kontrazeptiva, die in der frühen Schwangerschaft eingenommen werden, möglicherweise das Risiko fetaler Fehlbildung leicht erhöhen könnten. Andere Untersuchungen bestätigten dies wiederum nicht. Die Möglichkeit kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Falls ein solches Risiko überhaupt bestehen sollte, ist aber sicher, dass es gering ist.

Depressive Verstimmung und Depression

stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern

Gutartige Uteruswucherungen, Multiple Sklerose, Tetanie, Nierenfunktionsstörung, Mammakarzinom in der Familie und vo-

rausgegangene gutartige Brustkrankungen der Patientin, Unverträglichkeit von Kontaktlinsen, Asthma.

Auch Frauen über 40 Jahre und Frauen mit vorausgegangenen Venenentzündungen sowie Neigung zu Diabetes sollten besonders überwacht werden.

Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett (Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit siehe Punkt 4.6).

Weitere Erkrankungen, bei denen Gefäßkomplikationen auftreten können, sind polyzystisches Ovarialsyndrom, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa).

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie oder entsprechender familiärer Vorgeschichte kann das Risiko einer Pankreatitis unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva erhöht sein.

Auch wenn für viele Frauen unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva oder Cyproderm ein leichter Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist dieser nur selten klinisch relevant. Lediglich in diesen seltenen Fällen ist ein unverzügliches Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva erforderlich. Sprechen jedoch unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva persistierende erhöhte Blutdruckwerte oder eine ausgeprägte Hypertonie nicht angemessen auf eine Behandlung mit Antihypertensiva an, muss das Präparat abgesetzt werden. Sofern als zweckmäßig erachtet, kann die Einnahme des kombinierten oralen Kontrazeptivums wieder aufgenommen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der Behandlung mit Antihypertensiva wieder normalisiert haben.

Berichten zufolge sind während der Schwangerschaft und unter der Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums folgende Erkrankungen aufgetreten oder haben sich verschlimmert, wobei jedoch bislang kein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva nachgewiesen werden konnte: cholestatische Gelbsucht und/oder cholestatischer Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrurie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingte Mittelohr-Schwerhörigkeit, Epilepsie.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Bei akuter oder chronischer Leberfunktionsstörung ist ein Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva erforderlich, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisiert haben. Darüber hinaus erfordert ein Wiederauftreten von cholestatischer Gelbsucht und/oder cholestatischem Pruritus, die/der bereits bei einer früheren Schwangerschaft oder Anwendung von Steroid- oder Sexualhormonen aufgetreten ist, das Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva.

Auch wenn kombinierte orale Kontrazeptiva u. U. auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz wirken können, gibt es keinerlei Hinweise auf eine Notwendigkeit, die Dosierung kombinierter oraler Kontrazeptiva bei Diabetikerinnen zu modifizieren. Allerdings sind Diabetikerinnen – insbesondere bei der ersten Anwendung eines solchen Präparats – engmaschig zu überwachen.

Ferner wurde über eine Verschlechterung von endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva berichtet.

Gelegentlich kann es zu Chloasma kommen, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Vorgeschichte. Frauen mit dieser Prädisposition sollten daher während der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva direkte Sonneneinstrahlung oder UV-Licht meiden.

Hat sich bei Frauen mit Hirsutismus vor kurzem die Symptomatik deutlich verschlechtert, müssen die einschlägigen Ursachen (androgenbildender Tumor, adrenokortikale Enzymstörungen) differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Cyproderm kann reduziert werden, wie z. B. im Falle einer vergessenen Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (Abschnitt 4.2) oder bei bestimmter begleitender Medikation (Abschnitt 4.5).

Verminderte Zyklussteuerung

Unter allen KOK können, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Zwischenblutungen) auftreten. Aus diesem Grund ist die Beurteilung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von etwa drei Zyklen sinnvoll.

Treten unregelmäßige Blutungen über einen längeren Zeitraum oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, sind nicht hormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und geeignete diagnostische Maßnahmen (u. a. möglicherweise auch eine Kürettage) angezeigt, um maligne Erkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen.

Bei manchen Frauen kann während des tabletteneinnahmefreien Intervalls eine Abbruchblutung ausbleiben. Wurde das KOK gemäß den in Abschnitt 4.2 aufgeführten Anweisungen eingenommen, ist es unwahrscheinlich, dass eine Schwangerschaft vorliegt. Wurde das KOK vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung jedoch nicht entsprechend den Anweisungen eingenommen, oder bleibt die Abbruchblutung zweimal aus, muss vor einer fortgesetzten Gabe des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei einem Absetzen von Cyproderm sollten ggf. andere Verhütungsmethoden angewendet werden.

Bei manchen Frauen kann es nach einem Absetzen von Cyproderm zu Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe kommen, insbesondere, wenn diese Ereignisse auch schon vor Anwendung des Präparats auftraten.

Die Frauen sind bezüglich dieser Möglichkeit aufzuklären.

Die Frauen sind dahingehend zu beraten, dass Präparate wie Cyproderm nicht gegen eine HIV-Infektion (AIDS) und andere sexuell übertragbare Krankheiten schützen. Bei der Auswertung bestimmter Laboruntersuchungen, etwa der Bestimmung der Hormonspiegel, Blutgerinnungsparameter und bei Leberfunktionstests, ist die Wirkung oraler Kontrazeptiva zu berücksichtigen.

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

Cyproderm enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Cyproderm

Wechselwirkungen können mit Wirkstoffen auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was die Clearance der Sexualhormone erhöhen und zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirksamkeit führen kann.

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Frauen, die mit einem solchen Arzneimittel behandelt werden, sollten während dieser Zeit zusätzlich zu Cyproderm eine Barriere-methode anwenden. Die Barriere-methode sollte während der Zeit der Einnahme der Begleitmedikation und noch 28 Tage darüber hinaus angewendet werden. Geht die Verwendung einer zusätzlichen Barriere-methode über das Ende der Tabletten in der Cyproderm Packung hinaus, dann sollte die Einnahme aus der nächsten Cyproderm Packung, ohne die übliche 7-tägige Unterbrechung, angeschlossen werden.

Substanzen, die die Clearance von Cyproderm erhöhen (verminderte Wirksamkeit von Cyproderm durch Enzym-Induktion)

z. B. Barbiturate, Rifampicin, und Antiepileptika (wie Barbexaolon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Griseofulvin und Johanniskraut (*Hypericum*)-haltige Arzneimittel.

Substanzen mit unterschiedlicher Auswirkung auf die Clearance von Cyproderm

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyproderm können viele HIV/HCV-Protease Inhibitoren und Nicht-nukleoside Reverse-Transkriptase Inhibitoren zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Gestagen führen.

Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Substanzen, die die Clearance von Estrogen-Gestagen-Kombinationen reduzieren (Enzymhemmer)

Die klinische Relevanz von potenziellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentration von Estrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonellen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4 bis 1,6fache ansteigt.

Einfluss von Estrogen/Gestagen Kombinationen auf andere Arzneimittel

Estrogen/Gestagen Kombinationen wie Cyproderm können den Metabolismus bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen. Demzufolge können Plasmaspiegel und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Cyclosporin) oder erniedrigt werden (z. B. Lamotrigin).

Der Bedarf an Antidiabetika kann sich durch Beeinflussung der Glucosetoleranz ändern.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theopyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung in deren Plasmakonzentration kommt.

Sonstige Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva kann es zu veränderten Ergebnissen bestimmter Labortests, u. a. der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, der Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen wie Transcortin (CBG) und Lipid- oder Lipoproteinfraktionen sowie der Parameter des Kohlehydratstoffwechsels, der Blutgerinnung und der Fibrinolyse kommen. Die Veränderungen variieren normalerweise innerhalb des jeweiligen Normbereichs.

Hinweis

Cyproderm darf nicht mit Arzneimitteln, die zum Zweck der hormonellen Empfängnisverhütung angewendet werden, kombiniert werden; solche sind ggf. vor Beginn der Therapie mit Cyproderm abzusetzen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhal-

tige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Daher müssen Cyproderm-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode wechseln (z. B. eine reine Gestagen-Kontrazeption oder nichthormonale Methoden), bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen.

Mit Cyproderm kann 2 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen wieder begonnen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cyproderm ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tritt unter der Anwendung von Cyproderm eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme von Cyproderm ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Stillzeit

Cyproderm ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Cyproteronacetat geht in die Muttermilch über und bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen behandelte Mütter wurden Wirkungen beobachtet. Etwa 0,2 % der maternalen Dosis können auf den gestillten Säugling übertragen werden, was einer Dosis von etwa 1 µg/kg entspricht. Ethinylestradiol kann die Quantität der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern. Ethinylestradiol und/oder seine Metaboliten wurden im Gewebe von gestillten Neugeborenen/Säuglingen behandelte Mütter nachgewiesen. Etwa 0,02 % der maternalen Dosis können auf den gestillten Säugling übertragen werden. Die Wirkung von Ethinylestradiol auf Neugeborene/Säuglinge ist unbekannt. Ein Risiko für das gestillte Kind ist nicht auszuschließen.

Fertilität

Cyproderm ist bei Frauen, die schwanger werden möchten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund seiner Zusammensetzung hat Cyproderm bei regelmäßiger Einnahme eine kontrazeptive Wirkung.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Cyproderm sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Stimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Brustspannungen. Diese treten in $\geq 1\%$ bis $< 10\%$ der Anwenderinnen auf.

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

Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Hypertonie, Störung der

Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Varizen, vorausgegangene Phlebitiden und Thrombosen) weiter erhöht werden, siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Lebertumoren, Zervix- und Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Von KOK-Anwenderinnen wurden folgende sonstige unerwünschte Wirkungen berichtet:

Siehe Tabelle unten

Bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombination (wie z.B. kombinierte orale Kontrazeptiva) wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

- Venöse Thromboembolien,
- Arterielle Thromboembolien,
- Hypertonie,
- Lebertumore (benigne oder maligne),
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von diesen Estrogen-Gestagen-Kombinationen nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythema-

todes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;

- Chloasma,
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität mit der Anwendung der Arzneimittel ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Sollten sich bei Frauen, die unter Hirsutismus leiden, die Symptome in der letzten Zeit wesentlich verschlechtert haben, müssen die Ursachen hierfür (androgenproduzierender Tumor, Störungen der Enzyme der Nebennierenrinde) differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Einfluss auf klinisch-chemische Normalwerte

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann sich erhöhen, ohne dass eine Krankheit vorliegt. Auch ein Ansteigen der Serumkupfer- und Serumeisenwerte sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde beschrieben.

Andere Stoffwechselfunktionen

Vereinzelt kann es zu Störungen des Folsäure- und Tryptophanstoffwechsels kommen.

Cyproderm hat aufgrund seiner Zusammensetzung bei regelmäßiger Einnahme eine empfängnisverhütende Wirkung.

Unregelmäßige Einnahme von Cyproderm kann zu Zyklusunregelmäßigkeiten führen. Die regelmäßige Einnahme von Cyproderm ist sehr wichtig, damit sowohl Zyklusunregelmäßigkeiten als auch eine Schwangerschaft (wegen eines möglichen Einflusses von Cyproteronacetat auf ein entstehendes Kind) verhindert 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

Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen liegen nicht vor. Ausgehend von den mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell Symptome auftreten wie Übelkeit, Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt kein Antidot; falls nötig, erfolgt eine symptomatische Therapie.

Systemorganklasse	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen			
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenintoleranz	
Gefäßerkrankungen			Thromboembolie	erhöhter Blutdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Blutdruckerhöhungen	Gewichtsabnahme	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmungen, Stimmungsschwankungen	Libido vermindert	Libido gesteigert	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Brustspannungen, Zwischenblutungen	Hypertrophie der Brust	Brustdrüsensekretion, Veränderung des Vaginalsekrets	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria, Chloasma	Erythema nodosum, Erythema multiforme	

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antiandrogene und Estrogene, Cyproteron und Estrogen
ATC-Code: G03HB01

Die Haarfollikelaltgrüse ist androgen-sensitiv. Akne und Seborrhö beruhen u. a. auf einer gestörten Talgdrüsenfunktion, hervorgerufen durch eine erhöhte periphere Empfindlichkeit oder erhöhte Androgenwerte im Plasma. Beide Wirkstoffe in Cyproderm haben einen positiven Therapieeffekt. Cyproteronacetat verdrängt kompetitiv Androgene am Erfolgsorgan und hebt damit die Androgenwirkung auf. Durch einen antigonadotropen Effekt wird die Androgenkonzentration im Plasma gesenkt. Dieser Effekt wird durch Ethinylestradiol verstärkt, dass zu einer Up-Regulation des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) führt. Im Plasma frei verfügbares Androgen wird reduziert. Die Behandlung mit Cyproderm führt gewöhnlich nach 3 bis 4 Monaten zur Heilung der Effloreszenzen der Akne. Die Fettigkeit von Haut und Haaren verschwindet früher. Androgen-bedingter Haarverlust wird ebenfalls verringert. In der Behandlung des Hirsutismus der Frau muss darauf hingewiesen werden, dass dieser Effekt nur langsam eintritt. Eine erkennbare Wirkung tritt erst nach einigen Monaten auf.

Cyproteronacetat ist auch ein starkes Gestagen, das in der kombinierten Anwendung mit Ethinylestradiol eine kontrazeptive Wirkung besitzt. Sie beruht auf dem Zusammenspiel zentraler und peripherer Mechanismen, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderungen des Zervixsekrets anzusehen sind. Darüber hinaus bietet das Endometrium infolge der morphologischen und enzymatischen Veränderungen äußerst ungünstige Verhältnisse für eine Nidation.

Der Konzeptionsschutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag.

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 50–100 mg Cyproteron-Tabletten einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis ≥ 3 g), und

Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat (kumulative Dosis < 3 g) ausgesetzt waren, verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten gezeigt.

Siehe Tabelle unten

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 12 g kann einem Behandlungsjahr mit 50 mg/Tag für 20 Tage pro Monat entsprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyproteronacetat (CPA)

Resorption

CPA wird nach oraler Gabe über einen weiten Dosisbereich vollständig resorbiert. Die Einnahme von Cyproderm führt nach 1,6 Stunden zu einem maximalen Serumspiegel von 15 ng CPA/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA beträgt 88%. Die relative Bioverfügbarkeit von CPA aus Cyproderm, verglichen mit einer wässrigen Mikrokristallsuspension, betrug 109%.

Verteilung

CPA liegt im Serum nahezu ausschließlich in proteingebundener Form vor. Etwa 3,5–4,0% des CPA liegen in freier Form vor, der verbleibende Rest wird an Albumin gebunden. Eine Bindung des CPA an sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) ist nicht nachweisbar, daher nehmen Veränderungen in der SHBG-Konzentration hervorgerufen durch Ethinylestradiol auch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Metabolismus

CPA wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im Humanplasma ist das 15 β -Hydroxy-CPA.

Elimination

Die Serumkonzentrationen sinken in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen ab. Die Clearance von CPA aus Serum beträgt 3,6 ml·min⁻¹·kg⁻¹. Ein Teil der verabreichten Dosis an CPA wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Der überwiegende Dosisanteil wird in Form von Metaboliten über die Niere und die Galle in einem Verhältnis von 3:7 mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen ausgeschieden. Die Elimination der Metabolite aus dem Plasma erfolgt mit einer vergleichbaren Geschwindigkeit (Halbwertszeit von 1,7 Tagen).

Steady-State-Bedingungen

Aufgrund der langen terminalen Halbwertszeit der Elimination des CPA aus Serum ist

bei täglicher Einnahme innerhalb eines Behandlungszyklus eine Kumulation von CPA im Serum zu erwarten. Mittlere maximale Serumspiegel nehmen von 15 ng/ml (Tag 1) auf 21 ng/ml bzw. 24 ng/ml am Ende des 1. bzw. 3. Behandlungszyklus zu. Steady-State-Bedingungen werden nach etwa 10 Tagen erreicht.

Während einer Langzeitbehandlung kumuliert CPA im Laufe der Behandlungszyklen um etwa den Faktor 2–2,5.

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Ethinylestradiol (EE₂)

Resorption

Oral verabreichtes EE₂ wird rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme von Cyproderm werden nach 1,7 Stunden maximale EE₂-Spiegel von etwa 80 pg/ml gefunden.

Die relative Bioverfügbarkeit von EE₂ aus Cyproderm, bezogen auf eine wässrige Mikrokristallsuspension, war nahezu vollständig.

Verteilung

Für EE₂ wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg ermittelt.

EE₂ wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden. 2% der Substanz liegen in freier Form vor.

Die Bioverfügbarkeit von EE₂ kann durch andere Arzneistoffe in beiden Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hohen Dosen von Vitamin C. Bei wiederholter Einnahme induziert EE₂ die hepatische Synthese von SHBG und kortikosteroidbindendem Globulin (CBG). Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Unter der Behandlung mit vergleichbaren Präparaten zu Cyproderm wurde ein Anstieg der SHBG-Spiegel von etwa 100 nmol/l auf 300 nmol/l und der CBG-Spiegel von etwa 50 μ g/ml auf 95 μ g/ml beobachtet.

Metabolismus

Während der Resorption und der ersten Passage durch die Leber wird EE₂ metabolisiert, woraus sich eine verminderte absolute und variable orale Bioverfügbarkeit ergibt.

Für EE₂ wurde eine metabolische Clearance aus Plasma von etwa 5 ml/min/kg ermittelt.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

Die EE₂-Konzentrationen sinken im Plasma in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 1–2 Stunden und ca. 20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur nach Verabfolgung höherer Dosen berechnet werden.

Unverändertes EE₂ wird nicht ausgeschieden. Die Metabolite von EE₂ werden über die Niere und Galle in einem Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Tag ausgeschieden.

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	129,1/100.000	21,7 [10,8–43,5]

^a Adjustiert nach Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen bei Anwendungsbeginn

Steady-State-Bedingungen

Entsprechend der terminalen Halbwertszeit der Disposition von EE₂ aus dem Serum und der täglichen Einnahme beobachtet man gegenüber der Einmalgabe einen Anstieg der EE₂-Konzentration um 30–40 %, wobei nach 3–4 Tagen ein Plateau erreicht wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ethinylestradiol

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt. In tierexperimentellen Untersuchungen beschränkten sich die Wirkungen von Ethinylestradiol auf diejenigen, die durch die bekannte pharmakologische Wirkung des Präparats bedingt sind. Präklinische Daten zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Cyproteronacetat

Systemische Toxizität

Aus Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe ergaben sich keine Hinweise auf spezifische Risiken bei der Anwendung von Cyproderm.

Reproduktionstoxizität, Teratogenität

Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane verursacht nach hohen Dosierungen bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen. Die Beobachtung von männlichen Neugeborenen, die intrauterin gegenüber Cyproteronacetat exponiert waren, hat keine Feminisierungserscheinungen ergeben. Dennoch ist die Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung von Cyproderm. Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben für eine Behandlung während der Organogenese (Behandlungsende vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane) keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial, das über die bekannte Beeinflussung der Differenzierung des männlichen Genitaltraktes hinausginge.

Gentoxizität, Karzinogenität

Die Prüfung von Cyproteronacetat in einer anerkannten Standard-Testbatterie ergab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In weiteren Untersuchungen führte Cyproteronacetat jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten, Affen und Menschen.

Diese DNA-Adduktbildung wurde unter 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.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit ungewiss. Die bisherige klinische Erfahrung weist nicht auf erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen hin.

Untersuchungen zur Tumorigenität an Nagern ergaben für Cyproteronacetat keine im Vergleich zu anderen Steroidhormonen

prinzipiell abweichenden Befunde. Dennoch muss daran gedacht werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Resultaten keine Bedenken für die Anwendung von Cyproderm beim Menschen, sofern das Präparat für die angegebenen Indikationen und in den empfohlenen Dosen verabreicht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Maltodextrin
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 4000
Lactose-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Chinolingelb (E 104)
Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PE/PVDC/Aluminiumfolie zu
21 Filmtabletten
3 × 21 Filmtabletten
6 × 21 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INAHBER DER ZULASSUNG

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
E-Mail: service@dermapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

84200.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.10.2012/07.01.2019

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt