

Androcur 50 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Androcur 50 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält 50 mg Cyproteronacetat (CPA).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose als Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße bis schwach gelbliche Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und mit der Prägung „BV“ in einem regelmäßigen Sechseck auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Beim Mann

- 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.
- Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen.

Zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen kann Cyproteronacetat 50 mg angewendet werden, wenn andere Therapien als ungeeignet angesehen werden.

Bei der Frau

Schwere bis sehr schwere Androgenisierungserscheinungen wie

- schwere Formen androgenbedingter vermehrter Gesichts- und Körperbehaarung (hochgradiger Hirsutismus),
- schwere Formen des androgenbedingten Ausfalls des Kopfhaares (androgenetische Alopezie), oftmals in Verbindung mit schweren Verlaufsformen von Akne und/oder Seborrhoe.

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

Hinweis: Schwangere Frauen dürfen Androcur nicht einnehmen. Deshalb muss vor der Behandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Androcur ist bei fertilen Frauen mit einem geeigneten Estrogen oder einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination zu kombinieren, um Zyklusstörungen zu vermeiden.**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

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

Anwendung beim Mann

Die tägliche Höchstdosis beträgt 300 mg.

Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen

Die Behandlungsdauer sollte individuell festgelegt werden. Eine therapeutische Wirkung kann manchmal nach wenigen Wochen einsetzen, es kann allerdings auch einige Monate dauern, bis ein Behandlungserfolg beobachtet wird.

Zur Anfangsbehandlung beträgt die Tagesdosis im Allgemeinen 2-mal 1 Tablette (= 100 mg). Zeichnet sich nach etwa 4 Wochen noch keine Besserung ab, kann die Dosis auf 2-mal 2 Tabletten (= 200 mg) oder vorübergehend sogar auf 3-mal 2 Tabletten (= 300 mg) täglich erhöht werden.

Wenn ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist, sollte man versuchen, mit der geringstmöglichen Dosis auszukommen. Oft genügen täglich 2-mal ½ Tablette (= 50 mg).

Bei der Einstellung auf eine Erhaltungsdosis und beim Absetzen des Präparates soll stufenweise reduziert bzw. abgesetzt werden. Dabei ist in Abständen von jeweils einigen Wochen die Tagesdosis um 1 Tablette (= 50 mg) oder besser ½ Tablette (= 25 mg) zu vermindern.

Um den Therapieeffekt zu stabilisieren, ist es erforderlich, Androcur 50 mg über längere Zeit zu geben, wenn möglich unter gleichzeitiger Anwendung psychotherapeutischer Maßnahmen.

Die Behandlungsdauer mit Cyproteronacetat sollte individuell festgelegt werden. Wenn ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wird, sollte die therapeutische Wirkung mit der niedrigstmöglichen Dosis aufrechterhalten werden. Eine Änderung der Dosis oder Absetzen von Cyproteronacetat sollte schrittweise erfolgen.

Antiantidrogen-Behandlung des Prostatakarzinoms

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

Täglich 2- bis 3-mal 2 Tabletten (= 200 - 300 mg).

Androcur 50 mg Tabletten

Kommt es jedoch innerhalb der Pause zu keiner Entzugsblutung, muss vor erneuter Einnahme eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Die Hinweise und Empfehlungen in der Gebrauchs- und Fachinformation des verwendeten Estrogens bzw. der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination (insbesondere zur Verlässlichkeit von Verhütungsmitteln und zu den Empfehlungen bei vergessener Tabletteneinnahme) sollten beachtet werden.

Frauen nach Hysterektomie oder postmenopausale Frauen

Bei Patientinnen nach Hysterektomie oder jenseits der Menopause kann Androcur 50 mg allein gegeben werden. Abhängig vom Schweregrad der Beschwerden beträgt die Dosis täglich $\frac{1}{2}$ - 1 Tablette (= 25 - 50 mg) nach dem Schema einer 21-tägigen Tabletteneinnahme und 7 Tagen Pause.

Zu Beginn der Menopause sollten Nutzen und Risiko der Behandlung mit Androcur 50 mg neu bewertet werden.

Eine langfristige (jahrelange) Behandlung mit Androcur 50 mg sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 Meningeome).

Ergänzende Information über spezielle Gruppen von Patienten/Patientinnen*Kinder und Jugendliche*

Androcur 50 mg sollte bei männlichen Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Androcur 50 mg bei weiblichen Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde noch nicht untersucht.

Vor Abschluss der Pubertät darf Androcur 50 mg bei männlichen und weiblichen Patienten nicht angewendet werden, weil ein ungünstiger Einfluss auf das Längenwachstum und die reifenden endokrinen Funktionskreise nicht auszuschließen ist.

Geriatrische Patienten/Patientinnen

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

Patienten/Patientinnen mit Lebererkrankungen

Die Anwendung von Androcur 50 mg ist bei Patienten/Patientinnen mit Lebererkrankungen kontraindiziert, solange sich die Leberlaborwerte noch nicht wieder normalisiert haben.

Patienten/Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Bei der Indikation „zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen“ bei Männern gelten folgende Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Leberkrankheiten,
- Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom,
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumore,
- bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen,
- bestehende Meningeome oder Meningeome in der Vorgeschichte,
- schwere chronische Depressionen,
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Ereignisse,
- schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen,
- Sichelzellenanämie,
- Jugendliche vor Abschluss der Pubertät und Kinder (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Indikation „palliative Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“ bei Männern gelten folgende Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- 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 Meningeome oder Meningeome in der Vorgeschichte,
- schwere chronische Depressionen,
- bestehende thromboembolische Ereignisse,
- Jugendliche vor Abschluss der Pubertät und Kinder (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Indikation „Schwere bis sehr schwere Androgenisierungserscheinungen“ (siehe Abschnitt 4.1) bei Frauen gelten folgende Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- in der Schwangerschaft,
- in der Stillzeit,
- diagnostisch ungeklärte vaginale Blutungen,
- Leberkrankheiten,

Androcur 50 mg Tabletten

- Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom,
- idiopathischer Schwangerschaftsikerus oder schwerer Schwangerschaftspruritus bzw. Herpes gestationis in der Anamnese,
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumore,
- bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen,
- bestehende Meningeome oder Meningeome in der Vorgeschichte,
- schwere chronische Depressionen,
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Ereignisse,
- schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen,
- Sichelzellenanämie,
- Jugendliche vor Abschluss der Pubertät und Kinder (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Kombinationsbehandlung schwerer Androgenisierungserscheinungen sind zusätzlich die Angaben über Gegenanzeigen und Gründe für das sofortige Absetzen in der Gebrauchs- und Fachinformation des verwendeten Estrogens oder der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination zu beachten.

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 (Männer und Frauen)

Über das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten unter Androcur 50 mg 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 (Männer und Frauen)

Unter der Behandlung sollte die adrenokortikale Funktion regelmäßig überprüft werden, da präklinische Ergebnisse auf eine Dämpfung infolge der kortikoidähnlichen Wirkung von Androcur 50 mg hinweisen (siehe Abschnitt 5.3).

Leber (Männer und Frauen)

Es wurde über direkte lebertoxische Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen bei Patienten berichtet, die mit Androcur 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 Androcur abgesetzt werden (Männer und Frauen), es sei denn, die Lebertoxizität ist durch eine andere Ursache, z. B. Metastasen, erklärbar (Männer). In diesem Fall sollte die Behandlung mit Androcur nur fortgesetzt werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko aufwiegt.

Infolge der Anwendung von Androcur 50 mg wurden gutartige und bösartige Lebertumore beobachtet (bei Männern in sehr seltenen Fällen), 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 (Männer und Frauen):

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 Androcur 50 mg behandelten Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Androcur 50 mg und anderen cyp-
roteronacetathaltigen 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 (Männer und Frauen)

Bei Diabetikern sind unter Androcur 50 mg Blutzuckeranstiege beobachtet worden. Es ist daher ratsam, bei Patienten mit Diabetes mellitus den Kohlenhydratstoffwechsel besonders sorgfältig zu überwachen, da sich während der Behandlung mit Androcur 50 mg die erforderliche Dosis für orale Antidiabetika oder Insulin verändern kann (siehe Abschnitt 4.3).

Atmung (Männer und Frauen)

Unter hoch dosierter Androcur-Gabe kann es zum Gefühl der Kurzatmigkeit kommen (bei Männern häufig). 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 (Männer)

Unter der Behandlung mit Androcur 50 mg traten Fälle von Anämie auf. Deshalb sollte bei Männern das rote Blutbild während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Androcur 50 mg Tabletten

Andere Bedingungen (Männer)

Bei der Anwendung von Androcur 50 mg zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen ist bei gleichzeitigem Genuss von Alkohol wegen seiner enthemmenden Wirkung eine Verminderung des triebdämpfenden Effekts möglich.

Fortpflanzungsorgane und Veränderungen der Brust (Männer)

Aufgrund des antiandrogenen und des antigonadotropen Effektes von Cyproteronacetat 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 Androcur-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.

Beeinträchtigungen (Frauen)

Zu Behandlungsbeginn treten häufig Schmerzen, Spannungsgefühle oder eine Vergrößerung der Brüste auf. Ein Libidoverlust kann gelegentlich bemerkt werden. Irreguläre gynäkologische Blutungen und Amenorrhoe treten sehr häufig auf.

Hepatotoxische Reaktionen (Hepatitis, Leberversagen) sind sehr selten. Der hepatotoxische Mechanismus von Cyproteronacetat ist wenig bekannt. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine direkte hepatotoxische Wirkung des Arzneimittels, wahrscheinlicher ist aber eine Überempfindlichkeitsreaktion, durch einen Metaboliten von Cyproteronacetat verursacht.

Die derzeit verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass bei älteren Patienten, die wegen bösartiger Erkrankungen über einen längeren Zeitraum mit hohen Dosen behandelt werden, die unerwünschten Wirkungen von Cyproteronacetat häufiger auftreten. Daher ist bei diesen Patienten die Überwachung der Leberfunktion unerlässlich. Bei pathologischen Leberfunktionswerten ist die Behandlung mit Cyproteronacetat abzubrechen.

Weitere Hinweise für die Anwendung (Frauen)

Vor Beginn der Therapie muss nach der differentialdiagnostischen Abklärung der Androgenisierungserscheinungen eine gründliche gynäkologische Untersuchung (einschließlich einer Brustuntersuchung und eines zytologischen Zervixabstrichs) durchgeführt werden. In der Geschlechtsreife ist eine Schwangerschaft auszuschließen, da die Gefahr der Feminisierung männlicher Feten besteht.

Die Kombinationsbehandlung führt infolge des ovulationshemmenden Effekts zu Infertilität. Nach Absetzen stellt sich wieder ein Zyklus ein, wie er zuvor abgelaufen ist.

Sollte es unter der kombinierten Therapie durch Einnahmefehler, Medikamenteninteraktionen etc. zu einer Schwangerschaft gekommen sein, muss die Behandlung sofort unterbrochen werden. Das Ausbleiben der Entzugsblutung innerhalb der 7-tägigen Einnahmepause kann ein Zeichen für eine eingetretene Gravidität sein. Deshalb darf in einem solchen Fall die Kombinationsbehandlung erst dann wieder aufgenommen werden, wenn sichergestellt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt.

Treten im Verlauf der Kombinationsbehandlung während der dreiwöchigen Tabletteneinnahme irreguläre Blutungen auf, sollte die Tabletteneinnahme nicht unterbrochen werden. Wenn jedoch anhaltende oder wiederkehrende Blutungen in unregelmäßigen Abständen auftreten, ist eine gynäkologische Kontrolle zum Ausschluss eines organischen Leidens erforderlich.

Im Übrigen sind bei der Kombinationsbehandlung die besonderen Hinweise in der Gebrauchs- und Fachinformation des verwendeten Estrogens oder der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination zu beachten.

Behandlung von Hypersexualität und Sexualdeviationen (Männer)

Behandlungsbedürftig sind sexuelle Verhaltensabweichungen, wenn ein Leidensdruck besteht. Voraussetzung für eine Therapie ist der Behandlungswunsch des Patienten.

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. Wenn diese Maßnahmen ergriffen werden, kann die Unterdrückung der Sexualität durch die Behandlung mit Cyproteronacetat-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 Spermiogramm anzufertigen.

Lactose-Hinweis (Männer und Frauen)

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Androcur 50 mg 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 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.

Androcur 50 mg Tabletten

In-vitro Inhibitionsuntersuchungen belegen eine potenzielle Hemmung der Zytochrom-P450-Enzyme CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 und 2D6 bei hohen therapeutischen Dosen von 100 mg Cyproteronacetat 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 Cyproteronacetat verabreicht werden, da sie demselben Stoffwechselweg unterliegen.

Bei der Kombinationsbehandlung schwerer Androgenisierungserscheinungen sind zusätzlich die Angaben über Wechselwirkungen in der Gebrauchs- und Fachinformation des verwendeten Estrogens oder der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination zu beachten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Androcur 50 mg während der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Untersuchungen verursachte die Gabe von CPA während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane in hohen Dosierungen Feminisierungserscheinungen bei männlichen Feten. In tierexperimentellen Untersuchungen zur Embryotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Bezogen auf 100.000 Frauenjahre CPA-Exposition wurden 0,2 Fälle berichtet, in denen männliche Feten intrauterin gegenüber CPA exponiert waren. In der Mehrzahl dieser Fälle hatten die betroffenen Frauen 2 mg CPA pro Tag während des 1. Trimesters der Schwangerschaft eingenommen. In Einzelfällen kam es zu Einnahmen von 100 mg CPA pro Tag bis ins 2. Trimester bzw. von 2 mg CPA pro Tag bis ins 3. Trimester der Schwangerschaft. In keinem dieser Fälle wiesen männliche Neugeborene Feminisierungserscheinungen auf. Dennoch ist die Gravidität eine Kontraindikation für die Anwendung von Androcur 50 mg.

Stillzeit

CPA geht in die Muttermilch über. Etwa 0,2% der maternalen Dosis können auf den gestillten Säugling übertragen werden.

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

Androcur 50 mg kann zu Müdigkeit und verminderter Vitalität führen und die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Androcur 50 mg das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Männer

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions, ADRs) von Patienten, die Androcur 50 mg 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.

Frauen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions, ADRs) von Patientinnen, die Androcur 50 mg einnahmen, sind Zwischenblutungen, Gewichtszunahme und depressive Verstimmungen.

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 Androcur 50 mg 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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.

Systemorgan- klasse MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Meningeom	Gutartige und bösartige Lebertumore (Männer)*	Gutartige und bösartige Lebertumore (Frauen)*

Systemorgan- klasse MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Untersuchungen			Prolaktinspiegel leicht erhöht		Kortisolspiegel erniedrigt	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Anämie (Männer)*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gefühl der Kurzatmigkeit (Männer)*				Gefühl der Kurzatmigkeit (Frauen)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes			Hautausschlag (Männer)			Hautausschlag (Frauen) Trockene Haut
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen						Osteoporose (Männer)
Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen		Gewichtszu- nahme oder Gewichtsab- nahme (Männer)				Gewichtszu- nahme (Frauen) Gewichtsab- nahme (Frauen) Blutzuckeran- stiege bei Diabetikern (Männer und Frauen)*
Gefäßerkran- kungen						Thromboem- bolische Ereig- nisse (Männer und Frauen)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort		Müdigkeit (Männer) Hitzewallun- gen (Männer), Schweißaus- brüche (Männer)				Müdigkeit (Frauen)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfind- lichkeitsreakti- onen (Männer)		Überempfind- lichkeitsreakti- onen (Frauen)
Leber- und Gallenerkran- kungen		Hepatotoxis- che Reaktio- nen wie Gelb- sucht, Hepati- tis, Leberversa- gen (Männer)*				Hepatotoxis- che Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis, Le- berversagen (Frauen)*
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Reversible Hemmung der Spermatoge- nese (Männer)	Gynäkomastie (Männer)	Berührungse- mpfindlichkeit der Mamillen (Männer)			Ovulationshem- mung (Frauen) Schmerzen und Spannungsge- fühl in der Brust (Frauen) Ver- größerung der Brüste (Frauen) Schmierblutung (Frauen)* Irregu- läre gynäkologi- sche Blutungen (Frauen) Ame- norrhoe (Frauen)

Androcur 50 mg Tabletten

Systemorgan- klasse MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Verminderte Libido (<i>Männer</i>) Erektile Dys- funktion (<i>Männer</i>)	Depressive Verstimmung (<i>Männer</i>) Vorübergehende Unruhe (<i>Männer</i>) Antriebsmin- derung				Depressive Verstimmung (<i>Frauen</i>) Vorüber- gehende Unruhe (<i>Frauen</i>) Verminderte Li- bido (<i>Frauen</i>) Gesteigerte Libido (<i>Frauen</i>)
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts						Intraabdomi- nale Blutungen (<i>Männer und Frauen</i>)*

§ Siehe Abschnitt 4.3

* Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4

Im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die Cyproteronacetat als Wirkstoff enthalten, wurde häufig vorwiegend von Frauen über Magenbeschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit berichtet.

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

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

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

Im Verlauf einer mehrwöchigen Behandlung wird bei Männern 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 Androcur bei Männern in sehr seltenen Fällen zu Osteoporose führen.

Bei Frauen wird während der kombinierten Behandlung mit einem geeigneten Estrogen oder einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination die Ovarialfunktion gehemmt, so dass während der Behandlung Infertilität besteht.

Im Hinblick auf die notwendige Kombinationsbehandlung bei Frauen sind die besonderen Hinweise zu den Nebenwirkungen in der Gebrauchs- und Fachinformation des verwendeten Estrogens oder der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination zu beachten.

Zu Beginn der Behandlung führt Androcur zu einer negativen Stickstoffbilanz, die sich aber im Verlauf der Anwendung ausgleicht. Wegen dieser initialen katabolen Wirkung soll Androcur 50 mg 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.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Hinweise auf schwere gesundheitsschädliche Effekte nach Überdosierung von Androcur 50 mg. Studien zur akuten Toxizität nach Gabe von Einzeldosen haben gezeigt, dass Cyproteronacetat, der wirksame Bestandteil von Androcur 50 mg, 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.

Androcur 50 mg Tabletten

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.

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 ≥ 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	129,1/100.000	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.

Androcur 50 mg Tabletten

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 Androcur beträgt 88%. Nach oraler Gabe von Androcur 50 mg 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 15β -Hydroxy-CPA. Der Phase-1-Metabolismus von Cyproteronacetat 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 SicherheitSystemische 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 Androcur 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 Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Insgesamt spricht aus den vorliegenden Daten nichts gegen den Einsatz von Androcur 50 mg 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
Maisstärke
Povidon
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid und gehärtetem Aluminium.

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 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

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. 66098.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

11. April 2007

Datum der Verlängerung der Zulassung

15 Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig