

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Androcur Depot**

300 mg/3 ml Injektionslösung

Zur Anwendung bei Männern

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle Androcur-Depot zu 3 ml enthält 300 mg Cyproteronacetat (CPA) in öliger Lösung.

Dieses Arzneimittel enthält 1855,8 mg Benzylbenzoat in jeder Ampulle, entsprechend 618,6 mg/1 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, partikelfreie Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Androcur-Depot wird ausschließlich bei Männern angewendet.

Anwendungsgebiete sind

- Triebdämpfung bei Sexualdeviationen.
- palliative Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben oder kontraindiziert sind.
- initial zur Abmilderung des Flare-Phänomens, das zu Beginn der Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosterons hervorgerufen werden kann.

Zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen kann Cyproteronacetat 300 mg/3 ml angewendet werden, wenn andere Therapien als ungeeignet angesehen werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung*Triebdämpfung bei Sexualdeviationen*

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

Alle 10 – 14 Tage 1 Ampulle (= 300 mg Cyproteronacetat) tief intramuskulär.

Ist in Ausnahmefällen die Wirkung ungenügend, können alle 10 – 14 Tage 2 Ampullen (= 600 mg Cyproteronacetat) gegeben werden, und zwar am besten je 1 Ampulle in den rechten und linken großen Gesäßmuskel (*M. gluteus maximus*).

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

Hat sich ein befriedigender Behandlungserfolg eingestellt, ist bei dieser Therapieform die Dosis zu reduzieren. Die Reduktion bzw. das Absetzen muss allmählich geschehen. Man kann versuchen, die Injektionsintervalle zu vergrößern oder auf eine niedrig dosierte Tablettentherapie mit Androcur-Depot überzugehen.

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.

Palliative Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Wöchentlich 1 Ampulle (= 300 mg) tief intramuskulär.

Bei Besserung oder Remission soll weder die Behandlung abgesetzt noch die Dosis reduziert werden.

Initial zur Abmilderung des Flare-Phänomens

Einmalige Gabe einer Ampulle Androcur-Depot (= 300 mg) tief intramuskulär.

Ergänzende Information zu speziellen Gruppen von Patienten*Kinder und Jugendliche*

Androcur-Depot darf bei männlichen Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen.

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

Geriatrische Patienten

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

Patienten mit Lebererkrankungen

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Die Injektion muss sehr langsam verabreicht werden. Androcur-Depot darf nur intramuskulär injiziert werden. Die intravasale Injektion ist auf jeden Fall zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Androcur-Depot darf nicht angewendet werden

Triebdämpfung bei Sexualdeviationen

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Lebererkrankungen,
- bei Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom,
- bei vorausgegangenen oder bestehenden Lebertumoren,
- bei bekannten oder vermuteten malignen Erkrankungen,
- bei Patienten mit Meningeomen oder Meningeomen in der Vorgeschichte,
- bei schwerer chronischer Depression,
- bei vorausgegangenen oder bestehenden thromboembolischen Ereignissen,
- bei schwerem Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen,
- bei Sichelzellenanämie,
- bei Jugendlichen vor Abschluss der Pubertät und Kindern (siehe Abschnitt 4.2).

Palliative Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und initial zur Abmilderung des Flare-Phänomens

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Lebererkrankungen,
- bei Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom,
- bei vorausgegangenen oder bestehenden Lebertumoren (nur wenn diese nicht durch Metastasen des Prostatakarzinoms bedingt sind),
- bei bekannten oder vermuteten malignen Erkrankungen (außer bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom),
- bei Patienten mit Meningeomen oder Meningeomen in der Vorgeschichte,
- bei schwerer chronischer Depression,
- bei vorausgegangenen oder bestehenden thromboembolischen Ereignissen,
- bei Jugendlichen vor Abschluss der Pubertät und Kindern (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Leber

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

Infolge der Anwendung von Androcur-Depot wurden in sehr seltenen Fällen gutartige und bösartige Lebertumore beobachtet, die zu lebensgefährlichen Blutungen in die Bauchhöhle führen können.

Wenn schwere Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostische Überlegung mit einbezogen werden. Die Therapie muss, wenn nötig, abgebrochen werden.

Meningeom:

In Verbindung mit der Anwendung von Cyproteronacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) hauptsächlich bei Dosen von 25 mg pro Tag und darüber berichtet. Das Risiko eines Meningeoms steigt mit zunehmenden kumulativen Dosen von Cyproteronacetat (siehe Abschnitt 5.1). Hohe kumulative Dosen können durch langfristige Anwendung (mehrere Jahre) oder bei kürzerer Dauer durch hohe Tagesdosen erreicht werden.

Patienten sollten gemäß klinischer Praxis auf Meningeome überwacht werden. Wenn bei einem mit Androcur Depot behandelten Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Androcur Depot und anderen cyproteronacetathaltigen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden (siehe Abschnitt „Gegenanzeigen“).

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Cyproteronacetat sinken könnte.

Thromboembolische Ereignisse

Über das Auftreten thromboembolischer Ereignisse bei Patienten unter Androcur-Depot 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.

Anämie

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

Stoffwechsel

Bei Diabetikern sind unter Androcur-Depot gelegentlich 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-Depot die erforderliche Dosis für orale Antidiabetika oder Insulin verändern kann (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

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

Androcur Depot 300 mg/3 ml Injektionslösung

Kurzatmigkeit

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

Nebennierenrinde

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

Spermatogenese

Die sich während der Therapie langsam entwickelnde Einschränkung der Spermatogenese, die im Allgemeinen mit Infertilität einhergeht, ist nach Absetzen reversibel. Im Verlauf von mehreren, manchmal bis zu 20 Monaten, stellt sich ein Zustand wie vor der Androcur-Depot-Anwendung wieder ein. 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.

Depression

Cyproteronacetat wurde gelegentlich mit einer erhöhten Inzidenz von depressiven Verstimmungen in Zusammenhang gebracht. Diese tritt insbesondere während der ersten 6 – 8 Wochen der Therapie auf.

Patienten mit einer anamnestischen Vorgeschichte bezüglich einer depressiven Tendenz sollten engmaschig überwacht werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Ödeme und Gewichtszunahme können auftreten. Cyproteronacetat sollte daher mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten thromboembolischen kardiovaskulären Erkrankungen gegeben werden.

Andere Bedingungen

Wie alle öligen Lösungen muss Androcur-Depot exakt intramuskulär und sehr langsam injiziert werden. Eine pulmonale Mikroembolie mit öligen Lösungen kann in einigen Fällen zu Symptomen wie Husten, Dyspnoe und thorakale Schmerzen führen. Es können auch andere Symptome auftreten, die vasovagale Reaktionen wie Unwohlsein, Hyperhidrosis, Schwindel, Parästhesie oder Synkope einschließen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Die Behandlung erfolgt gewöhnlich mit unterstützenden Maßnahmen, z. B. durch Sauerstoffgabe.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In-vitro-Inhibitionsuntersuchungen belegen eine potenzielle Hemmung der 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, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden (Statine), zusammen mit hohen therapeutischen Dosen von Cyproteronacetat verabreicht werden, da sie demselben Stoffwechselweg unterliegen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Androcur-Depot ist nicht für die Anwendung bei Frauen vorgesehen.

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

Androcur-Depot kann zu Müdigkeit und verminderter Vitalität führen und die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Androcur-Depot das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions, ADRs) von Patienten, bei denen Androcur-Depot angewendet wurde, sind verringerte Libido, erektile Dysfunktion und reversible Hemmung der Spermatogenese.

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

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit Androcur-Depot 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 „Nicht bekannt“ aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Meningeom	Gutartige und bösartige Lebertumore*)	
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems						Anämie*)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme (Ödeme) oder Gewichtsabnahme	Blutzuckeranstieg bei Diabetikern			
Psychiatrische Erkrankungen	Verminderte Libido, erektile Dysfunktion	Depression Vorübergehende Unruhe				
Gefäßerkrankungen						Ölige pulmonale Mikroembolie*) Vasovagale Reaktionen*) Thromboembolische Ereignisse*)
Herzerkrankungen				Koronare Herzerkrankung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Kurzatmigkeit*)				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit/ Erbrechen				Intraabdominale Blutungen*)
Leber- und Gallenerkrankungen		Lebertoxische Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen*)				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Osteoporose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Reversible Hemmung der Spermatogenese	Gynäkomastie	Berührungsempfindlichkeit der Mamillen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit Momente allgemeiner Antriebslosigkeit Hitzewallungen Schweißausbrüche Reaktionen an der Injektionsstelle				
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen				
Untersuchungen			Prolaktinspiegel leicht erhöht		Kortisolspiegel erniedrigt	

*) Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4

Eine Tendenz zu einer leichten Erhöhung des Prolaktinspiegels wurde unter höheren CPA-Dosen gelegentlich beobachtet. Wie auch bei anderen antiandrogenen Wirkstoffen kann die Langzeitanwendung von Androcur-Depot zu Osteoporose führen.

Androcur Depot 300 mg/3 ml Injektionslösung

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

Unter Behandlung mit Androcur-Depot sind sehr häufig Sexualtrieb und Potenz vermindert und die Gonadenfunktion gehemmt. Diese Veränderungen sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Gynäkomastie ist eine dosisabhängige Nebenwirkung und wurde häufig unter hohen Dosen von Androcur-Depot beobachtet. Sie ist manchmal mit starker Berührungsempfindlichkeit der Mamillen verbunden. Nach Behandlungsende bilden sich diese Veränderungen meist zurück.

Die sich während der Therapie mit Androcur-Depot langsam entwickelnde Hemmung der Spermatogenese (über mehrere Wochen hinweg) resultiert aus der antiandrogener und antigonadotropen Wirkung. Innerhalb mehrerer Monate nach Absetzen der Behandlung kommt es zu einer allmählichen Erholung der Spermatogenese (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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

Studien zur akuten Toxizität nach Einzeldosen haben ergeben, dass Cyproteronacetat, der wirksame Bestandteil von Androcur-Depot, 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.

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 hemmt 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. Entsprechende Effekte in Tierversuchen sind auf den Menschen übertragbar.

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.

Diese antigonadotrope Wirkung ist bei Männern abgeschwächt, da durch die auch am Hypothalamus effektive antiandrogene Wirkkomponente der hemmende Einfluss der Androgene vermindert wird.

Androcur Depot 300 mg/3 ml Injektionslösung

Weitere Wirkungen auf endokrinologische Parameter

Die Konzentrationen 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.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Nach intramuskulärer Applikation wird CPA langsam und vollständig aus dem Depot freigesetzt. Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA nach i. m. Injektion kann als vollständig angenommen werden.

Verteilung

Maximale Wirkstoffspiegel im Serum von etwa 180 ng/ml werden nach etwa 2 – 3 Tagen erreicht. Nachfolgend sinken die Serumkonzentrationen mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa $4 \pm 1,1$ Tagen ab. Die Clearance von CPA aus dem Serum beträgt $2,8 \pm 1,4$ ml/min/kg.

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 das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) ist nicht nachweisbar, daher nehmen Veränderungen in der SHBG-Konzentration auch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Aufgrund der langen terminalen bzw. Eliminationshalbwertszeit des CPA aus dem Serum ist bei Applikationsintervallen von 7 Tagen eine Kumulation des Wirkstoffes im Serum zu erwarten. Ein Gleichgewicht zwischen Freigabe der Substanz aus dem Depot und Elimination wird nach etwa 5 Wochen erreicht.

Metabolisierung/Biotransformation

CPA wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im Serum ist das 15 β -Hydroxy-CPA. Der Phase-1-Metabolismus von Cyproteronacetat wird hauptsächlich durch das Zytochrom-P450-Enzym CYP3A4 katalysiert.

Elimination

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 ausgeschieden.

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitAkute und chronische Toxizität

Akute Toxizitätsprüfungen bei einmaliger Verabreichung von CPA lassen kein Risiko einer Intoxikation erkennen – auch nicht bei Applikation eines Vielfachen der für die Therapie am Menschen erforderlichen Dosierung.

Aus Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von CPA ergaben sich keine Hinweise auf spezifische Risiken bei der Anwendung von Androcur-Depot.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben bei höheren Dosierungen an Ratten und Hunden glucocorticoidartige Effekte auf die Nebenniere, die auf ähnliche Wirkungen beim Menschen in hohen Dosierungen hinweisen könnten.

Tierexperimentelle Untersuchungen auf mögliche sensibilisierende Wirkungen von CPA wurden nicht durchgeführt. Die langjährige klinische Erfahrung zeigte nur ganz vereinzelt Verdachtsfälle allergischer Reaktionen; eine sensibilisierende Wirkung ließ sich nicht eindeutig nachweisen.

Reproduktionstoxizität

Die wiederholte Gabe von CPA führte zu einer Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen Ratten.

Untersuchungen an den Nachkommen dieser Tiere ergaben keinerlei Hinweise auf Fehlentwicklungen oder Fertilitätsstörungen.

Genotoxizität und 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 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 in transgenen Ratten, die ein Bakteriengen als Mutationsmarker trugen.

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

Androcur Depot 300 mg/3 ml Injektionslösung

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzylbenzoat,
Rizinusöl für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Ampullen, Glas-Typ I
3 Ampullen zu je 3 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

45092.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
1. September 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
2. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig