ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Androcur 50 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette Androcur 50 enthält 50 mg Cyproteronacetat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

109 mg Lactosemonohydrat pro Tablette (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis schwach gelbliche, auf einer Seite gekerbte Tabletten, mit "BV" in einem regelmäßigen Hexagon auf der anderen Seite eingepreßt. Die Tablette kann in gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete bei der Frau

Schwere Androgenisierungserscheinungen, wie hochgradiger Hirsutismus, schwere androgenetische Alopezie, oft verbunden mit schweren Formen von Akne und/oder Seborrhoe, als second-line-Therapie, wenn Cyproteronacetat in niedriger Dosis (z.B. Diane mite) keinen Erfolg verspricht.

Cyproteronacetat 50 mg ist für schwere Androgenisierungserscheinungen, wie hochgradiger Hirsutismus, schwere androgenetische Alopezie, oft verbunden mit schweren Formen von Akne und/oder Seborrhoe angezeigt, wenn mit cyproteronhaltigen Produkten mit niedriger Dosis oder mit anderen Behandlungsoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.

Anwendungsgebiete beim Mann

Triebdämpfung bei krankhaft verändertem Geschlechtstrieb, palliative Therapie des inoperablen Prostatakarzinoms, einschließlich der Reduktion von Hitzewallungen unter Therapie mit Gn-RH-Agonisten oder nach Orchiektomie.

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

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Tabletten sind mit etwas Flüssigkeit nach der Mahlzeit einzunehmen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung bei der Frau

Frauen im gebärfähigen Alter

Androcur darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden. Deshalb ist eine Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung auszuschließen. Androcur 50 Tabletten sind bei Frauen in der Geschlechtsreife stets gemeinsam mit einem gestagen-östrogenhaltigen Präparat anzuwenden, um den notwendigen Konzeptionsschutz zu erreichen und um unregelmäßige Blutungen zu vermeiden.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird die Behandlung am 1. Tag des Zyklus (= 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen. Nur Frauen mit einer Amenorrhoe können die Behandlung sofort beginnen. In diesem Fall ist der 1. Tag der Behandlung als der 1. Tag des Zyklus anzusehen und die folgenden Empfehlungen als Regelfall anzunehmen.

Vom 1. bis zum 10. Zyklustag (=über 10 Tage) sind täglich zwei Tabletten Androcur 50 (= 100 mg) einzunehmen. Zusätzlich erhalten diese Frauen ein gestagen-östrogenhaltiges Präparat, z.B. vom 1. – 21. Zyklustag täglich 1 Dragee Diane mite um den erforderlichen Konzeptionsschutz und eine Stabilisierung des Zyklus zu erreichen.

Frauen, die eine zyklische Kombinationsbehandlung erhalten, sollten bei der Tabletteneinnahme immer eine bestimmte Tageszeit einhalten.

Eine 7-tägige tabletten-freie Pause ist nach 21 Tagen einzuhalten, während der es zu einer Entzugsblutung kommt. Genau 4 Wochen nach Beginn des ersten Behandlungszyklus, d.h. am gleichen Wochentag, beginnt der nächste Zyklus der Kombinations-Behandlung, unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder nicht.

Nach klinischer Besserung kann die tägliche Dosis Androcur 50 während der ersten 10 Tage der Kombinationsbehandlung mit Diane mite auf 1 oder ½ Tablette reduziert werden. Eventuell wird dann auch Diane mite allein genügen.

Der Nutzen und das Risiko der Behandlung mit Androcur 50 muss regelmäßig neu abgeschätzt werden.

Die Langzeitanwendung (Jahre) von Androcur 50 sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 „Meningeom“).

Ausbleibende Blutung

Wenn während der tabletten-freien Pause keine Blutung eintritt, muss die Behandlung unterbrochen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Tabletteneinnahme wieder aufgenommen wird.

Vergessene Tabletten

Frauen, die eine zyklische Kombinations-Behandlung erhalten, sollten bei der Tabletten-Einnahme immer eine bestimmte Tageszeit einhalten. Wenn mehr als 12 Stunden seit dem Zeitpunkt an dem sie üblicherweise Diane mite einnehmen, vergangen sind, kann der Konzeptionsschutz für diesen Zyklus vermindert sein. Die besonderen Hinweise in der Fachinformation von Diane mite (vor allem zur kontrazeptiven Verlässlichkeit und zu den Empfehlungen bei vergessenen Dragees) sind zu beachten. Wenn nach diesem Zyklus keine

Blutung eintritt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Tabletteneinnahme wieder aufgenommen wird.

Vergessene Androcur 50 Tabletten können die therapeutische Wirksamkeit vermindern und zu Zwischenblutungen führen. Die vergessene Androcur Tablette sollte ignoriert werden (keine doppelte Dosis zum Ausgleich für die vergessene Tablette) und die Tabletteneinnahme zum üblichen Zeitpunkt zusammen mit Diane mite fortgesetzt werden.

Postmenopausale oder hysterektomierte Patientinnen

Postmenopausalen oder hysterektomierten Patientinnen kann Androcur 50 allein verabreicht werden. Abhängig vom Schweregrad der Beschwerden beträgt die Durchschnittsdosis 1 – ½ Tablette Androcur 50 einmal täglich 21 Tage lang, gefolgt von einem tabletteneinfreien Intervall von 7 Tagen.

Dosierung beim Mann

Die maximale Tagesdosis beträgt 300 mg.

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.

Triebdämpfung bei krankhaft verändertem Geschlechtstrieb

Im Allgemeinen beginnt die Behandlung mit 1 Tablette Androcur 50 zweimal täglich (100 mg). Es kann notwendig sein, die Dosis auf 2 Tabletten zweimal täglich (200 mg) oder sogar für eine kurze Zeit auf 2 Tabletten dreimal täglich (300 mg) zu erhöhen.

Wenn ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist, sollte man versuchen den therapeutischen Effekt mit der geringst möglichen Dosis zu erhalten. Oft genügt täglich zweimal eine ½ Tablette (50 mg).

Zur Ermittlung der Erhaltungsdosis oder beim Absetzen des Präparates sollte die Dosis nicht abrupt sondern stufenweise reduziert werden. Dabei ist die Tagesdosis um 1 Tablette oder besser um eine ½ Tablette in Abständen von einigen Wochen zu reduzieren. Die Wirkung einer Androcur-Therapie macht sich im Allgemeinen nach 2 – 4 Wochen bemerkbar.

Zur Stabilisierung des therapeutischen Effektes ist es notwendig Androcur über einen längeren Zeitraum einzunehmen, wenn möglich unter gleichzeitiger psychotherapeutischer Behandlung.

Antiandrogen-Behandlung des inoperablen Prostatakarzinoms

2 Tabletten Androcur 50 zwei- bis dreimal täglich (200 – 300 mg).

Nach einer Besserung oder Remissionen, sollte die Behandlung weder unterbrochen noch die Dosis reduziert werden.

Reduzierung des anfänglichen Anstieges von männlichen Sexualhormonen bei Behandlung mit GnRH-Agonisten

Anfänglich 2 Tabletten Androcur 50 zweimal täglich (=200 mg) allein über 5 – 7 Tage, anschließend 2 Tabletten Androcur 50 zweimal täglich (=200 mg) über 3 – 4 Wochen zusammen mit einem Gn-RH-Agonisten in der vom Zulassungsinhaber empfohlenen Dosis (siehe Informationen zur Verschreibung des GnRH-Agonisten).

Behandlung von Hitzewallungen bei Patienten unter Gn-RH-Analoga oder nach Orchiektomie

1 – 3 Tabletten Androcur 50 pro Tag (50 – 150 mg), bei Bedarf Steigerung bis zu 2 Tabletten dreimal täglich (300 mg).

Der Nutzen einer maximalen Androgenblockade konnte bisher nicht überzeugend nachgewiesen werden.

Zusätzliche Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Androcur bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Androcur darf bei männlichen und weiblichen Patienten nicht vor Beendigung der Pubertät angewendet werden, da ein ungünstiger Einfluss auf das Längenwachstum und die noch nicht stabilisierten Achsen der endokrinen Funktion nicht ausgeschlossen werden kann.

Geriatrische Patienten

Es gibt keine Daten, die auf eine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei älteren Patienten hinweisen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Anwendung von Androcur ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankung (d.h. solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es gibt keine Daten, die auf eine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hinweisen.

4.3. Gegenanzeigen

Gegenanzeigen bei der Frau

- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Lebererkrankungen
- Dubin-Johnson-Syndrom; Rotor-Syndrom
- Ikterus oder persistierender Pruritus während einer vorangegangenen Schwangerschaft
- Herpes während einer vorangegangenen Schwangerschaft
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren
- Meningeome oder Meningeome in der Vorgeschichte
- zehrende Krankheiten (bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen)
- schwere chronische Depression
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse
- schwerer Diabetes mit Gefäßveränderungen
- Sichelzellanämie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Diagnostisch ungeklärte vaginale Blutungen

Hinsichtlich der zyklischen Kombinationsbehandlung von schweren Androgenisierungszeichen sind die Angaben zu Gegenanzeigen der Fachinformation von Diane mite zu beachten, dass in Kombination mit Androcur angewendet wird.

Gegenanzeigen beim Mann

Triebdämpfung bei krankhaft verändertem Geschlechtstrieb

- Lebererkrankungen
- Dubin-Johnson-Syndrom; Rotor-Syndrom

- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren
- Meningeome oder Meningeome in der Vorgeschichte
- zehrende Krankheiten (bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen)
- schwere chronische Depression
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse
- schwerer Diabetes mit Gefäßveränderungen
- Sichelzellanämie
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Antiandrogen-Behandlung des inoperablen Prostatakarzinoms

- Lebererkrankungen
- Dubin-Johnson-Syndrom; Rotor-Syndrom
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren (wenn sie nicht durch Metastasen eines Prostatakarzinoms bedingt sind)
- Meningeome oder Meningeome in der Vorgeschichte
- zehrende Krankheiten (bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen mit Ausnahme des inoperablen Prostatakarzinoms)
- schwere chronische Depression
- bestehende thromboembolische Prozesse
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 behandelten Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Androcur und anderen cyproteronhaltigen 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.

Der Nutzen und das Risiko der Behandlung mit Androcur 50 soll zu Beginn der Menopause neu abgeschätzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Thromboembolische Ereignisse

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

Diabetes

Strenge medizinische Überwachung ist erforderlich, wenn der Patient an Diabetes leidet, da sich der Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin während der Behandlung mit Androcur ändern kann (siehe auch Abschnitt 4.5).

Kurzatmigkeit

Unter einer Behandlung mit Androcur kann es bei hoher Dosierung 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.

Nebennierenrindenfunktion

Da unter hochdosierter Therapie - aufgrund der kortikoid-ähnlichen Wirkung von Androcur - bei Patienten im Individualfall eine Verminderung von Kortisol beobachtet wurde, sollte die Nebennierenrindenfunktion während der Behandlung regelmäßig überprüft werden.

Anämie

Über das Auftreten von Anämie unter der Behandlung mit Androcur wurde berichtet. Deshalb soll das rote Blutbild während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält 109 mg Lactosemonohydrat. Aufgrund des Gehaltes an Lactosemonohydrat, sollte Androcur bei Patienten mit kongenitaler Galactoseintoleranz, LAPP-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption nicht angewendet werden.

Besondere Hinweise für die Anwendung bei der Frau:

Vor Beginn einer Therapie mit Cyproteronacetat bei Frauen ist eine gründliche allgemeinmedizinische und gynäkologische Untersuchung (einschließlich der Mammae und eines zytologischen Zervixabstriches) durchzuführen und eine Schwangerschaft auszuschließen. Außerdem ist vor Therapiebeginn eine genaue Differentialdiagnose notwendig, um z.B. Patientinnen mit androgenproduzierenden Tumoren oder adrenalen Enzymdefekten einer adäquaten Therapie zuführen zu können.

Falls unter der Kombinationsbehandlung während der 3-wöchigen Tabletteneinnahme Schmierblutungen auftreten, sollte die Tabletteneinnahme nicht unterbrochen werden. Wenn jedoch langanhaltende oder wiederkehrende Blutungen in unregelmäßigen Abständen auftreten, muss eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden, um eine organische Erkrankung auszuschließen.

Im Hinblick auf die notwendige zusätzliche Gabe von Diane mite wird auch auf alle für dieses Präparat relevanten Daten verwiesen.

Die Ansprechbarkeit von Androgenisierungserscheinungen ist unter anderem abhängig von der Dauer ihres Bestehens. So lässt sich z.B. Hirsutismus bei älteren Frauen, der sich im Verlauf von Jahren entwickelt hat, mit Androcur nur schwer oder gar nicht beeinflussen.

Leber

Direkte Lebertoxizität, einschließlich Gelbsucht, Hepatitis und Leberinsuffizienz, wurde bei Patienten, die mit Androcur behandelt wurden, beobachtet. Bei Dosen von 100 mg und mehr wurden auch Fälle mit tödlichem Verlauf berichtet. Die meisten gemeldeten tödlichen Fälle traten bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom auf. Die Toxizität ist dosisabhängig und entwickelt sich üblicherweise einige Monate nach Behandlungsbeginn. Vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die eine Lebertoxizität vermuten lassen, sollen

Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bestätigt sich der Verdacht auf Lebertoxizität, soll Androcur abgesetzt werden.

Fälle von gutartigen und bösartigen Lebertumoren, die zu intraabdominalen Hämorrhagien führen können, sind nach Anwendung von Androcur beobachtet worden. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Besondere Hinweise für die Anwendung beim Mann:

Bei der Indikation „Triebdämpfung bei krankhaft verändertem Geschlechtstrieb“ kann die triebdämpfende Wirkung von Androcur unter dem Einfluss von Alkohol vermindert sein (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Prostatakarzinom, die thromboembolische Prozesse in der Anamnese aufwiesen oder an Sichelzellanämie oder schwerem Diabetes mit Gefäßveränderungen leiden, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung in jedem einzelnen Fall vor der Verschreibung von Androcur durchgeführt werden.

Leber

Direkte Lebertoxizität, einschließlich Gelbsucht, Hepatitis und Leberinsuffizienz, wurde bei Patienten, die mit Androcur behandelt wurden, beobachtet. Bei Dosen von 100 mg und mehr wurden auch Fälle mit tödlichem Verlauf berichtet. Die meisten gemeldeten tödlichen Fälle traten bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom auf. Die Toxizität ist dosisabhängig und entwickelt sich üblicherweise einige Monate nach Behandlungsbeginn. Vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die eine Lebertoxizität vermuten lassen, sollen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bestätigt sich der Verdacht auf Lebertoxizität, soll Androcur abgesetzt werden, es sei denn, die Lebertoxizität ist durch eine andere Ursache, z. B. Metastasen, erklärbar. In diesem Fall soll die Behandlung mit Androcur nur fortgesetzt werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt.

In sehr seltenen Fällen wurden nach Anwendung von Androcur gutartige und bösartige Lebertumoren, die in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Hämorrhagien führen können, beobachtet. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Strenge medizinische Überwachung ist erforderlich, wenn der Patient an Diabetes leidet, da sich der Bedarf an oralen Antidiabetika oder Insulin während der Behandlung mit Androcur ändern kann (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Basierend auf in vitro Inhibitionsstudien ist eine Hemmung der Zytochrom-P450-Enzyme CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 und 2D6 bei hohen therapeutischen Cyproteronacetat-Dosen von dreimal 100 mg pro Tag, möglich.

Das Risiko einer Statin-bedingten Myopathie oder Rhabdomyolyse kann erhöht sein, wenn diese HMGCoA-Inhibitoren (Statine), die primär durch CYP3A4 metabolisiert werden, zusammen mit hohen therapeutischen Cyproteronacetat-Dosen verabreicht werden, da sie dem selben Stoffwechselweg unterliegen.

Bei der Indikation „Triebdämpfung bei krankhaft verändertem Geschlechtstrieb“ kann die triebdämpfende Wirkung von Androcur unter dem Einfluss von Alkohol vermindert sein.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Androcur 50 ist während der Schwangerschaft und Stillperiode kontraindiziert (siehe 4.3).

In einer Studie an 6 Frauen, die eine einmalige orale Dosis von 50 mg Cyproteronacetat erhielten, wurden 0,2% der Dosis über die Muttermilch ausgeschieden.

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

Patienten, deren Tätigkeit erhöhte Konzentration erfordert (z.B. Teilnahme am Straßenverkehr, Bedienen von Maschinen), sollten darauf hingewiesen werden, dass Androcur 50 Tabletten zu Müdigkeit und Antriebsminderung führen sowie das Konzentrationsvermögen beeinträchtigen können.

4.8. Nebenwirkungen

Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen bei Patienten nach Anwendung von Androcur sind hepatische Toxizität, benigne und maligne Lebertumoren, die zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Hämorrhagien führen können und thromboembolische Ereignisse.

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

Nebenwirkungen bei der Frau

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen bei Patientinnen nach Anwendung von Androcur 50 sind Spotting, Gewichtszunahme und depressive Verstimmung.

Nebenwirkungen mit Androcur 50 sind in nachstehender Tabelle aufgeführt. Sie basieren auf Postmarketing Daten und kumulativen Erfahrungen mit Androcur, wobei die Häufigkeit nicht abschätzbar war.

Systemorganklasse nach MedDRA	Selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Meningeom* **	Benigne und maligne Lebertumoren*
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszu- oder abnahme

Systemorganklasse nach MedDRA	Selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung, Unruhe (zeitweise), verminderte Libido, vermehrte Libido
Gefäßerkrankungen		Thromboembolische Ereignisse *
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Kurzatmigkeit *
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Intraabdominale Hämorrhagien *
Leber- und Gallenerkrankungen		hepatische Toxizität, Ikterus, Hepatitis, Leberinsuffizienz*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Ovulationshemmung, Spannungsgefühl in der Brust, Spotting*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit

* Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung"

** siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen"

Bei Frauen wird unter der Kombinationstherapie der Eisprung gehemmt und bewirkt einen Zustand der Infertilität.

Im Hinblick auf die notwendige zusätzliche Verabreichung von Diane mite wird auf die besonderen Hinweise zu unerwünschten Wirkungen in der Fachinformation von Diane mite verwiesen.

Nebenwirkungen beim Mann

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen bei Patienten nach Anwendung von Androcur sind verminderte Libido, erektile Dysfunktion und reversible Hemmung der Spermatogenese.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Androcur aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Nebenwirkungen, die postmarketing gemeldet wurden bzw. deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar war, sind unter "nicht bekannt" aufgelistet.

Es wird der jeweils zutreffendste MedDRA-Term (Version 8.0) aufgelistet um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben. Synonyme oder ähnliche Zustände sind nicht aufgelistet, sollten jedoch ebenso in Betracht gezogen werden.

Systemorganklasse MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen				Meningeo m*),**)	Benigne und maligne Lebertumore n*)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Anämie*)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfi ndlichkeitsr eaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Gewichtszu- oder abnahme				
Psychiatrische Erkrankungen	verminderte Libido Erektile Dysfunktion	depressive Verstimmung Unruhe (zeitweise)				
Gefäßerkrankungen						Thrombo- embolische Ereignisse*)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Kurzatmigkeit*)				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						Intraabdomin ale Hämorrhagie n*)
Leber- und Gallenerkrankungen		hepatische Toxizität, einschließlich Ikterus, Hepatitis, Leberinsuffizie nz*				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes			Ausschlag			
Skelettmusku-latur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen						Osteoporose
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	reversible Hemmung der Spermato- genese	Gynaekoma- stie				

Systemorganklasse MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit Hitzewallun- gen Schweißaus- brüche				

* Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung"

** siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen"

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

Im Laufe einiger Wochen hemmt Androcur aufgrund der antiandrogenen und antigonadotropen Wirkung die Spermatogenese. Die Spermatogenese erholt sich schrittweise innerhalb weniger Monate nach Absetzen der Behandlung.

Bei männlichen Patienten kann Androcur zu Gynäkomastie führen (manchmal zusammen mit einer Berührungsempfindlichkeit der Brustwarzen), die sich für gewöhnlich nach Absetzen des Präparates zurückbildet.

Wie bei anderen antiandrogenen Behandlungen kann der langfristige Androgenentzug zu Osteoporose führen.

Unter höheren Dosen Cyproteronacetat wurde gelegentlich eine Tendenz zu leicht erhöhten Prolaktinspiegeln beobachtet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Akute Toxizitätsstudien nach einmaliger Verabreichung ergaben, dass Cyproteronacetat, der Wirkstoff von Androcur 50, als praktisch nicht toxisch einzustufen ist. Ebenso wenig ist ein akutes Intoxikationsrisiko nach einmaliger versehentlicher Einnahme eines Vielfachen der für die Therapie erforderlichen Dosis zu erwarten. Ein Antidot ist nicht bekannt.

Falls doch eine sehr hohe Überdosierung, die behandlungsbedürftig erscheint, auftreten sollte, ist die Therapie symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urogenitalsystem und Sexualhormone, Antiandrogene, rein, Cyproteron.

ATC Code: G03HA01

Androcur ist ein antiandrogenes Hormonpräparat mit zusätzlicher gestagener und antigonadotroper Wirkung.

Bei der Frau werden androgenabhängige Zustände wie pathologischer Haarwuchs bei Hirsutismus, androgenetische Alopezie und erhöhte Talgdrüsenfunktion bei Akne und Seborrhoe durch die kompetitive Verdrängung der Androgene an den Zielorganen günstig beeinflusst. Die Senkung des Androgenspiegels durch die antiandrogenen Eigenschaften von Cyproteronacetat ist von zusätzlichem therapeutischen Nutzen. Diese Veränderungen sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Während der Kombinationstherapie mit Diane mite ist die Ovarfunktion gehemmt.

Beim Mann sind unter der Behandlung mit Androcur der Sexualtrieb und die Potenz vermindert und die Gonadenfunktion gehemmt. Diese Veränderungen sind nach Absetzen der Therapie reversibel.

Cyproteronacetat hemmt kompetitiv die Wirkung von Androgenen an androgenabhängigen Zielorganen, z.B. schützt es die Prostata vor Androgenen aus den Gonaden und/oder der Nebenhierenrinde. Cyproteronacetat hat eine zentrale Hemmwirkung. Die antigonadotrope Wirkung führt zu einer Reduktion der Testosteronsynthese in den Testes und somit zu einer Verminderung der Serumkonzentration von Testosteron. Die antigonadotrope Wirkung von Cyproteronacetat wird auch ausgeübt, wenn der Wirkstoff mit Gn-RH-Agonisten kombiniert wird. Die initial durch diese Wirkstoffgruppe hervorgerufene Erhöhung von Testosteron wird durch Cyproteronacetat gesenkt.

In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass Cyproteronacetat zu einer signifikanten Reduktion von Hitzewallungen bei mit Gn-RH-Agonisten behandelten oder orchiectomierten Patienten führt.

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 umfasst 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 Patientenjahren)	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 Eigenschaften

Resorption

Cyproteronacetat wird nach oraler Anwendung in einem breiten Dosisbereich vollständig resorbiert.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat ist nahezu vollständig (88% der Dosis).

Verteilung

Die Einnahme von 50 mg Cyproteronacetat bewirkt Serumspitzenspiegel von 140 ng/ml nach ca. 3 Stunden. Anschließend fallen die Serumkonzentrationen des Wirkstoffs typischerweise in einem Zeitintervall von 24 bis 120 h, mit einer terminalen Halbwertszeit von $43,9 \pm 12,8$ h. Die Gesamtclearance von Cyproteronacetat aus dem Serum wurde mit $3,5 \pm 1,5$ ml/min/kg ermittelt.

Cyproteronacetat ist nahezu vollständig an Serumalbumin gebunden. Ca. 3,5 - 4% der Gesamtspiegel des Wirkstoffs liegen in ungebundener Form vor. Da die Proteinbindung unspezifisch ist, beeinflussen Veränderungen der Spiegel des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat nicht.

Biotransformation

Cyproteronacetat wird über verschiedene Wege, u.a. Hydroxilierungen und Konjugationen, metabolisiert. Der Hauptmetabolit im humanen Plasma ist das 15β -Hydroxyderivat, mit antiandrogener Wirkung. Der Phase-1-Metabolismus von Cyproteronacetat wird hauptsächlich durch das Zytochrom-P450-Enzym-CYP3A4 katalysiert.

Elimination

Einige Teile der Dosis werden unverändert mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten in einem Verhältnis von 3:7 (Urin: Galle) eliminiert. Für die renale und biliäre Ausscheidung wurde eine Halbwertszeit von 1,9 Tagen ermittelt. Aus dem Plasma wurden die Metaboliten mit einer ähnlichen Geschwindigkeit ausgeschieden (Halbwertszeit von 1,7 Tagen).

Steady-State-Bedingungen

Aufgrund der langen Halbwertszeit der terminalen Dispositionsphase vom Plasma (Serum) und der täglichen Einnahme, ist bei wiederholter täglicher Einnahme mit einer Kumulation von Cyproteronacetat um einen Faktor von ca. 3 zu rechnen.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur chronischen Toxizität zeigen kein spezifisches Risiko für den Menschen.

Embryotoxizität/Teratogenität

Untersuchungen zur Embryotoxizität ergaben keine Hinweise auf teratogene Auswirkungen nach einer Behandlung während der Organogenese vor der Entwicklung der äußeren Geschlechtsorgane. Die Verabreichung von Cyproteronacetat in höheren Dosen während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Geschlechtsorgane führte zu Anzeichen einer

Feminisierung bei männlichen Föten. Die Beobachtung männlicher Neugeborener nach Cyproteronacetat-Exposition in utero ergab keine Anzeichen einer Feminisierung. Dennoch ist Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung von Androcur.

Reproduktionstoxizität

Die durch die tägliche orale Behandlung hervorgerufene vorübergehende Hemmung der Fertilität bei männlichen Ratten ergab keinerlei Anzeichen dafür, dass die Behandlung mit Androcur eine Schädigung der Spermatozoen hervorruft, die zu Missbildungen oder einer eingeschränkten Fertilität der Nachkommen führen könnte.

Genotoxizität und Karzinogenität

Anerkannte Tests zur ersten Abschätzung einer Genotoxizität erbrachten für Cyproteronacetat negative Ergebnisse. Allerdings zeigten weitere Tests, dass Cyproteronacetat Addukte mit der DNA (sowie eine Erhöhung der DNA-Reparationsaktivität) in Leberzellen von Ratten und Affen sowie in frisch isolierten menschlichen Leberzellen bilden kann, der DNA-Addukt-Spiegel war bei Leberzellen von Hunden extrem niedrig.

Diese Bildung von DNA-Addukten trat bei systemischen Expositionen auf, die möglicherweise bei den empfohlenen Dosierungsschemata für Cyproteronacetat zustande kommen können. Eine in-vivo-Folge der Behandlung mit Cyproteronacetat war die erhöhte Inzidenz von fokalen, möglicherweise präneoplastischen Leberläsionen, bei denen die zellulären Enzyme verändert waren, bei weiblichen Ratten und eine erhöhte Mutationshäufigkeit bei transgenen Ratten, die ein bakterielles Gen als Ziel für die Mutation trugen.

Die klinische Erfahrung und gut durchgeführte epidemiologische Studien ergaben bisher keinen Anhalt für eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen. Ebenso wenig ergaben Untersuchungen zur Tumorigenität von Cyproteronacetat bei Nagern irgendeinen Hinweis auf ein spezielles tumorigenes Potential.

Es ist jedoch zu bedenken, dass Geschlechtshormone das Wachstum von bestimmten hormonabhängigen Geweben und Tumoren fördern können.

Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Daten keine Bedenken gegen die Anwendung von Androcur beim Menschen, wenn diese gemäß den angegebenen Indikationen und in der empfohlenen Dosierung erfolgt.

Experimentelle Untersuchungen führten nach höheren Dosen bei Ratten und Hunden zu Kortikoid-ähnlichen Wirkungen auf die Nebennieren, was auf ähnliche Wirkungen beim Menschen bei der höchsten verabreichten Dosis (300 mg/Tag) hindeuten könnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Povidon 25, Magnesiumstearat, Maisstärke, Siliziumdioxid.

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Tabletten in Blisterpackung (PVC/Aluminium)

Packungsgröße: 50 Tabletten in Blistern zu 10 Stück

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent
Dublín 9
D09 V504
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

15347

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Oktober 1973

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

10.2024

REZEPT-/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig