

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Androcur® 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Cyproteronacetat (CPA).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 59 mg Lactose als Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis schwach gelbliche Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und mit der Prägung von „BW“ in einem regelmäßigen Sechseck auf der anderen Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette; um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Ausgeprägte Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern:

- schwerere Formen der Akne, wenn diese mit Entzündungen und Knotenbildungen einhergehen (Acne papulopustulosa, Acne nodulocystica) oder die Gefahr einer Narbenbildung besteht,
- mittelschwere bis schwere Formen von Hirsutismus,
- mittelschwere bis schwere Formen der androgenetischen Alopezie.

Cyproteronacetat 10 mg ist für ausgeprägte Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern, angezeigt, wenn mit cyproteronhaltigen Arzneimitteln mit niedriger Dosis oder mit anderen Behandlungsoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten. Bei der Behandlung einer Akne sollte die Hormonbehandlung gegenüber einer systemischen Antibiotikabehandlung abgewogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

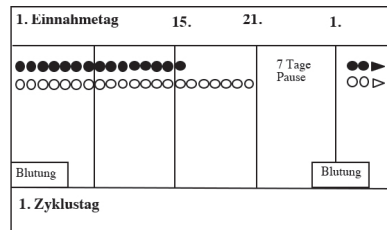
Schwangere Frauen dürfen Androcur® nicht einnehmen. Deshalb muss vor Beginn der Therapie eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4). Androcur® 10 mg ist in Kombination mit einem geeigneten Estrogen oder einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“) anzuwenden, um den notwendigen Empfängnischutz zu erreichen und um unregelmäßige Blutungen zu vermeiden.

Diese Kombinationstherapie wird folgendermaßen durchgeführt:

Mit der Einnahme beider Präparate muss am 1. Tag einer Monatsblutung (1. Zyklustag) begonnen werden.

Vom 1. bis 15. Tag der Kombinationstherapie wird täglich 1 Tablette Androcur® 10 mg eingenommen. Zusätzlich wird vom 1. bis

21. Tag ein geeignetes Estrogen oder eine geeignete Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“) eingenommen.



- 1 Tablette Androcur 10 mg
- 1 überzogene Tablette des verwendeten Estrogens bzw. der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“)

Mit der Einnahme beider Präparate muss am 1. Tag einer Monatsblutung (1. Zyklustag) begonnen werden. Nur Frauen, die amenorrhöisch sind, fangen mit der vom Arzt verordneten Therapie sofort an; in diesem Fall ist der 1. Einnahmetag mit dem 1. Zyklustag gleichzustellen und entsprechend den Empfehlungen weiterzurechnen.

Die erste Tablette von Androcur® 10 mg wird dem Feld der Kalenderpackung entnommen, das dem Wochentag des Einnahmebeginns entspricht. Danach wird täglich in Pfeilrichtung eine Tablette und zum Schluss die Tablette aus dem mit „15“ beschrifteten Feld entnommen. Für weitere 6 Tage wird nur das verwendete Estrogen bzw. die verwendete Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“) eingenommen.

In der sich anschließenden 7-tägigen Einnahmepause kommt es zur Entzugsblutung. Vier Wochen nach Einnahmebeginn, d.h. am gleichen Wochentag, fängt man mit der nächsten kombinierten Behandlung an, unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält.

Da Frauen, die Androcur® 10 mg erhalten, während dieser Zeit nicht schwanger werden dürfen, ist das Therapieschema korrekt einzuhalten.

Vergessene Einnahme der Medikation

Falls die Einnahme von Androcur® 10 mg zur gewohnten Zeit vergessen wurde, sollte die Kombinationsbehandlung unter Auslassen der vergessenen Tablette termingerecht fortgesetzt werden (keine doppelte Tabletteneinnahme, um die vergessene Androcur® 10 mg Einnahme auszugleichen). Das Vergessen der Einnahme von Androcur® 10 mg kann zur Verminderung der Wirksamkeit und zu Zwischenblutungen führen.

Wurde die Einnahme des verwendeten Estrogens oder der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“) zur gewohnten Zeit vergessen, muss sie spätestens innerhalb von 12 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit nachgeholt werden. Bei einem Zeitabstand von mehr als 36 Stunden zur letzten Einnahme ist die kontrazeptive Wirkung in Frage gestellt. Dennoch soll die Kombinationstherapie unter Auslassen der vergessenen überzogenen Tablette vorschriftsgemäß fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu vermeiden. Die Hinweise und Empfehlungen in der Gebrauchs- und Fachinformation (besonders hinsichtlich der kontrazeptiven Wirkung bei

einer vergessenen Einnahme) des verwendeten Estrogens bzw. der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“) sollten beachtet werden.

Ausbleiben der Entzugsblutung

Wenn am Ende des betreffenden Zyklus keine Blutung eintritt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Tabletteneinnahme wieder aufgenommen werden kann.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer richtet sich nach Art, Schweregrad und individueller Ansprechbarkeit der Androgenisierungsercheinungen. Akne spricht in der Regel schneller auf die Therapie an als Hirsutismus oder Alopezie.

Lässt sich bei

- schwerer Akne mit mindestens 6-monatiger oder
- Alopezie und Hirsutismus mit wenigstens 12-monatiger Therapie

kein bzw. kein ausreichender Erfolg erzielen, so kann eine Erhöhung der Dosis von Cyproteronacetat in Kombination mit einem Estrogen bzw. einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination in Erwägung gezogen werden.

Wenn ein ausreichender Therapieerfolg erreicht ist, kann die Behandlung mit einer niedrig dosierten Cyproteronacetat-Estrogen-Kombination oder einem antiandrogenen Sexualsteroid fortgeführt werden.

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

Androcur® 10 mg darf nur bei Patientinnen nach Abschluss der Pubertät angewendet werden. Vor Abschluss der Pubertät kann eine nachteilige Auswirkung von Androcur® 10 mg auf das Längenwachstum nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Androcur® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind in klinischen Studien nicht erwiesen.

Geriatrische Patientinnen

Androcur® 10 mg ist nur bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert.

Patientinnen mit Lebererkrankungen

Die Anwendung von Androcur® 10 mg ist bei Patientinnen mit Lebererkrankungen kontraindiziert, solange sich die Leberlaborwerte noch nicht wieder normalisiert haben.

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Androcur® 10 mg darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Leberkrankheiten (auch Ausscheidungsstörungen wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom),
- bei vorausgegangenen oder bestehenden Lebertumoren,
- bei bekannten oder vermuteten malignen Erkrankungen,
- bei Patienten mit Meningeomen oder Meningeomen in der Vorgeschichte,
- bei schweren chronischen Depressionen,
- bei vorausgegangenen oder bestehenden thromboembolischen Prozessen,
- bei schwerem Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen,
- bei Sichelzellenanämie,
- während der Schwangerschaft,
- in der Stillzeit,
- bei diagnostisch ungeklärten vaginalen Blutungen,
- bei idiopathischem Schwangerschafts-ikterus oder schwerem Schwangerschaftspruritus bzw. Herpes gestationis in der Anamnese.

Außerdem sind die Angaben über Gegenanzeigen und Gründe für das sofortige Absetzen in der Gebrauchs- und Fachinformation des verwendeten Estrogens oder der verwendeten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“) zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Vor Beginn der Therapie sollte zur differentialdiagnostischen Abklärung der Androgenisierungserscheinungen sowie zur Erkennung von Risikozuständen eine gründliche allgemeine (u. a. Untersuchung des Harns auf Zucker) und gynäkologische Untersuchung (inkl. Brustuntersuchung und Zervixabstrich) durchgeführt werden. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen, da die Gefahr der Feminisierung männlicher Feten besteht.

Die Behandlung muss mit einem geeigneten Estrogen oder einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“, welches den therapeutischen Effekt von Androcur® 10 mg unterstützt) kombiniert werden, um den notwendigen kontrazeptiven Schutz und eine gute Zykluskontrolle zu erreichen. Obwohl Cyproteronacetat in Kombination mit einem Estrogen bzw. mit einer geeigneten Cyproteronacetat-Estrogen-Kombination auch empfängnisverhütend wirkt, soll es nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung angewendet werden, sondern nur bei Frauen zum Einsatz kommen, die aufgrund der androgenabhängigen Hauterkrankungen behandelt werden müssen (siehe Abschnitt 4.1). Frauen, die mit CPA in Kombination mit einem Estrogen bzw. mit einer geeigneten Estrogen-Gestagen-Kombination behandelt werden, sollten während dieser Behandlung kein weiteres orales Kontrazeptivum einnehmen. Die regelmäßige Einnahme ist zu beachten, um einen Empfängnischutz zu erreichen. Alle für das verwendete Estrogen oder die verwen-

dete Gestagen-Estrogen-Kombination geltenden Hinweise sind dabei zu beachten.

Ausbleiben der Entzugsblutung

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 eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen ist.

Leber

Während der Behandlung sollte die Leberfunktion regelmäßig überprüft werden. 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. Infolge der Anwendung von Androcur® wurden 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 differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen 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 10 mg Tabletten behandelten Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Androcur 10 mg Tabletten und anderen cyproteronacetathaltigen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden (siehe Abschnitt „Gegenanzeigen“).

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

Kohlenhydratstoffwechsel

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

Kombinationstherapie: Verhalten bei Zwischenblutungen

Beim Auftreten von Blutungen während der Einnahmewochen soll die Behandlung nicht unterbrochen werden. Schmierblutungen sistieren oft von selbst. Bei stärkeren oder sich wiederholenden leichten Blutungen ist eine gynäkologische Kontrolle zum Ausschluss eines organischen Leidens erforderlich.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Androcur® 10 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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Androcur® 10 mg ist während der Schwangerschaft und in der Stillzeit 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®.

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions, ADRs) von Patientinnen, die Androcur® 10 mg einnahmen, sind Zwischenblutungen, Gewichtszunahme und depressive Verstimmungen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen betrafen gutartige und bösartige Lebertu-

more, die zu intraabdominalen Blutungen führen können.

In der nebenstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit Androcur® 10 mg berichtet wurden. Sie basieren auf Post-Marketing-Daten und den gesammelten Erfahrungen mit Androcur®, für die eine Häufigkeit nicht abgeschätzt werden kann.

Der am besten geeignete MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

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

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

Wegen der gleichzeitigen Gabe eines geeigneten Estrogens oder einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“) sind zusätzlich die Angaben im Kapitel „Nebenwirkungen“ der entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformation zu beachten.

Obwohl Cyproteronacetat in Kombination mit einem Estrogen bzw. mit einer geeigneten Cyproteronacetat-Estrogen-Kombination auch empfängnisverhütend wirkt, soll es nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung angewendet werden, sondern nur bei Frauen zum Einsatz kommen, die aufgrund der androgenabhängigen Hauterkrankungen behandelt werden müssen (siehe Abschnitt 4.1). Frauen, die mit CPA in Kombination mit einem Estrogen bzw. mit einer geeigneten Estrogen-Gestagen-Kombination behandelt werden, sollten während dieser Behandlung kein weiteres orales Kontrazeptivum einnehmen. Die regelmäßige Einnahme ist zu beachten, um einen Empfängnischutz zu erreichen.

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® 10 mg, als praktisch nicht toxisch einzustufen ist. Ebenso wenig ist eine akute Intoxikation nach einmaliger versehentlicher Einnahme eines Vielfachen der für die Therapie erforderlichen Dosis zu erwarten.

Systemorganklasse MedDRA	Selten	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Meningeom	Gutartige und bösartige Lebertumore*
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme Gewichtsabnahme Blutzuckeranstiege bei Diabetikern
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnormale Leberfunktion* Gelbsucht* Hepatitis*
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmungen Abnahme der Libido Zunahme der Libido
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Intraabdominale Blutungen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautreaktionen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Schmerzen, Spannungsgefühl in den Brüsten oder Vergrößerung der Brüste insbesondere zu Beginn der Behandlung Unregelmäßige oder ausbleibende Menstruationsblutung Schmierblutung*

* Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antandrogen, rein, ATC-Code: G03 HA

Die antiandrogene Eigenschaft von CPA, dem Wirkstoff von Androcur® 10 mg, ermöglicht eine spezifische Therapie von Androgenisierungserscheinungen bei der Frau. Durch kompetitive Verdrängung der Androgene an den Erfolgsorganen werden androgenabhängige pathologische Zustände wie Hirsutismus, androgenetische Alopezie sowie gesteigerte Talgdrüsenfunktion bei Akne und Seborrhoe günstig beeinflusst. Es kommt zu einer Rückbildung der Symptome unabhängig davon, ob erhöhte Androgenwerte oder erhöhte periphere Empfindlichkeit Ursache der Störung sind. Die Senkung der Androgenkonzentration infolge antagonistischer Eigenschaft von CPA hat einen zusätzlichen Therapieeffekt. CPA, das auch ein starkes Gestagen ist, würde bei alleiniger und kontinuierlicher Gabe zu Zyklusstörungen führen. Durch die Kombination mit einem Estrogen oder einem geeigneten Gestagen-Estrogen-Prä-

parat (orales Kontrazeptivum) können diese vermindert bzw. vermieden werden.

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.

Siehe Tabelle unten

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

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



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

CPA wird rasch und vollständig über einen weiten Dosisbereich resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA beträgt 88 %.

Verteilung

Nach oraler Einnahme von 10 mg CPA können etwa 1,5 Stunden später maximale Wirkstoffspiegel von etwa 75 ng/ml erwartet werden. Nachfolgend sinken die Serumkonzentrationen biphasisch mit Halbwertszeiten von etwa 0,8 Stunden und 2,3 Tagen. Die totale Clearance von CPA aus Serum beträgt 3,6 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 sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) ist nicht nachweisbar, daher nehmen Veränderungen in der SHBG-Konzentration auch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Metabolisierung

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

Elimination

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

Steady-State-Bedingungen

Aufgrund der langen terminalen Halbwertszeit des CPA ist bei täglicher Verabreichung innerhalb eines Behandlungszyklus eine Kumulation des Wirkstoffes im Serum etwa um den Faktor 2–2,5 zu erwarten.

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

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

Reproduktionstoxizität, Teratogenität

Tierexperimentelle Untersuchungen zur embryofetalen Entwicklungstoxizität und zur Entwicklung der Geschlechtsorgane ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial, das über die bekannte Beeinflussung der Differenzierung des männlichen Genitaltraktes hinausginge.

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. In kaninen Leberzel-

len war die DNA-Adduktkonzentration extrem niedrig.

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 weist 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 Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Die verfügbaren Ergebnisse belegen, dass keine Bedenken bestehen, Androcur® 10 mg vorschriftsmäßig im Anwendungsgebiet und mit der empfohlenen Dosis einzunehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K25
hochdispertes Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

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

Blisterverpackungen aus Polyvinylchlorid und gehärtetem Aluminium

Packungsgrößen

15 Tabletten
3 × 15 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

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Straße 15
07745 Jena
Tel.: 03641 – 87 97 444
Fax: 03641 – 87 97 49 444
E-Mail: frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2956.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung
der Zulassung 07. Februar 1983
Datum der letzten Verlängerung
der Zulassung 11. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt