

Cyproteron

Synonym:

6-Chlor-17-hydroxy-1a,2a-methylen-4,6-pregnadien-3.20-dion

Handelspräparate:

Schering:

Androcur

Jenapharm:

Virilit

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Antiandrogen

Indikation:

Mann:

Triebdämpfung b. Sexualdev., inoperables Prostatakarzinom. *Frau:* (nur oral; in der Geschlechtsreife stets zus. m. Diane®-35): Schwere Androgenisierungserscheinungen, wie hochgradiger Hirsutismus, ausgeprägte androgene Alopezie, oft verbunden mit schweren Formen v. Akne u./o. Seborrhö.

Kontraindikationen:

Leberkrankheiten (einschl. Dubin-Johnson- u. Rotor-Syndrom), vorausgegangene od. bestehende Lebertumoren (in der Indikation Prostatakarzinom nur, wenn sie nicht metastasenbedingt sind), idiopathischer Schwangerschaftsikerus oder schwerer Schwangerschaftspruritus bzw. Herpes gestationis in der Anamnese, konsumierende Krankheiten (außer Prostatakarzinom), schwere chronische Depressionen, vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse, Sichelzellenanämie, schwerer Diabetes mellitus m. Gefäßveränderung, Jugendliche vor Abschluss der Pubertät und Kinder, Überempfindlichkeit gegen Benzylalkohol (Amp.), Schwangerschaft, Stillzeit

Toxizität:

Nebenwirkungen:

Spermatogenesehemmung, Gynäkomastie, Müdigkeit, Antriebsminderung, Veränderung des KGs, gelegentlich Unruhezustände, depressive Verstimmungen, bei Frauen gelegentlich Spannungsgefühl in den Brüsten; während der Kombinationstherapie wird die Ovulation unterdrückt. In Einzelfällen zu hoch dosierter Behandlung z. Teil schwerwiegende Störungen der Leberfunktion. Lebertumore (selten); äußerst selten rhomboembol. Ereignisse. Gelegentl. kann Androcur zu einem Gefühl der Kurzatmigkeit führen.

Therapie:

Bei Überdosierung Kohle-Pulvis.

Besonderheiten:

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte schränkt Anwendungsgebiete Cyproteronacetat-haltiger Arzneimittel ein**

Mit Bescheid vom 27.3.1995 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Anwendungsgebiete von Cyproteronacetat(CPA)-haltigen Arzneimitteln (Diane-35 Dragees, Androcur-10 Tabletten, Androcur Tabletten und Androcur-Depot Injektionslösung) eingeschränkt. Zusätzlich müssen die Angaben in den Gebrauchs- und Fachinformationen der einzelnen Produkte durch Aufnahme weiterer Risikoinformationen geändert werden. Dabei sind sowohl die Abschnitte „Anwendungsgebiete“ als auch „Nebenwirkungen“ sowie die Angaben zu „Wechselwirkungen“ und „Toxikologische Eigenschaften“ zu ändern bzw. zu ergänzen. Die Durchführung weiterer Untersuchungen zum Ausschluss bzw. zur Abschätzung des Potentials von CPA zur Tumorerzeugung wurde angeordnet. Die Maßnahmen werden ab 1.7.1995 wirksam.

Cyproteronacetat-haltige Arzneimittel in Kombination mit einem Estrogen (Diane-35) enthalten im Abschnitt Anwendungsgebiete keinen Hinweis mehr auf orale Kontrazeption. Der durch Diane-35 bewirkten oralen Kontrazeption wird durch Aufnahme dieser Wirkung im Abschnitt Nebenwirkungen der Arzneimittelinformation entsprochen. Diese Änderung der Indikation für Diane-35 wurde bereits durch den pharmazeutischen Unternehmer, die Schering AG, als eigenverantwortliche Maßnahme durchgeführt.

Das BfArM hat darüber hinaus den therapeutischen Einsatz von Diane-35 beschränkt auf Patientinnen mit ausgeprägten Androgenisierungserscheinungen, so bei ausgeprägter Akne, die mit deutlicher Narbenbildung einhergeht, wenn sowohl eine lokale Behandlung als auch eine antibiotische Therapie mit Tabletten versagt haben oder nicht vertragen wurden. Zu den weiteren Anwendungsgebieten zählen noch bestimmte Formen und Stadien des Ausfalls des Kopfhaares bei der Frau.

CPA-haltige Arzneimittel in höherer Dosierung werden hinsichtlich der Anwendungsgebiete ebenfalls eingeschränkt. So dürfen z.B. Androcur Tabletten (50 mg) bei der Frau nur noch eingesetzt werden, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten (so z.B. lokale Behandlung, Antibiotikatherapie, CPA in geringeren Dosen, andere antiandrogen wirkende Sexualsteroiden) versagt haben (Mittel der letzten Wahl).

Alle diese Maßnahmen haben zum Ziel, die Anwendungshäufigkeit auf das medizinisch unverzichtbare Maß zu reduzieren.

Der begründete Verdacht, dass der therapeutische Einsatz von CPA-haltigen Arzneimitteln mit Nebenwirkungen verbunden ist, die über ein in der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen (Risiko der Leberkrebsentstehung), war durch das BfArM im August 1994 mit einem Anhörungsverfahren (Stufenplanverfahren Stufe II) mitgeteilt worden. Anlass waren Ergebnisse aus Tierversuchen und aus Zellkulturversuchen u.a. an menschlichen Leberzellen (Veränderung der DNS von normalen Leberzellen).

Im Verlauf der medizinisch-wissenschaftlichen Bewertung CPA-haltiger Arzneimittel wurde durch die Bundesrepublik Deutschland ein Verfahren nach Artikel 12 der Richtlinie 75/319 EG bei der Europäischen Union beantragt. Das Ergebnis der Expertenberatungen wurde im Dezember 1994 als gemeinsam erarbeitete Meinung (Opinion) bekanntgemacht mit der Konsequenz, dass die Anwendung CPA-haltiger Arzneimittel eingeschränkt werden muss.

Die bisher vorliegenden Befunde zum karzinogenen Potential von CPA beim Menschen sind weder qualitativ noch quantitativ für eine abschließende Bewertung ausreichend.

Bislang ist ein gut dokumentierter klinischer Fall aus Deutschland berichtet worden, in dem eine Leberkrebskrankung nach Auffassung des BfArM durch Diane-35 aufgetreten sein könnte (Lancet 1995, 345: 452). Die betroffene Patientin hatte zum Zweck der Empfängnisverhütung über 14 Jahre Diane/Diane-35 eingenommen und ein Leberkarzinom entwickelt, das im Dezember 1994 zum Tode führte. Andere Risikofaktoren konnten nicht gefunden werden.

Die pharmazeutischen Unternehmer sind aufgefordert worden, umfangreiche Untersuchungen durchzuführen, die zur Klärung des Risikos beitragen sollen.

* Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Pressedienst Nr. 3/95

Bis dahin wird durch die nun angeordneten einschränkenden Maßnahmen einerseits dem notwendigen Gesundheitsschutz der Patienten Rechnung getragen, und andererseits steht den Ärzten die Substanz in Arzneimitteln mit neu beschriebenen Anwendungsgebieten weiterhin zur Verfügung.

Das BfArM bittet um künftige Beachtung der neuen Zulassungsbedingungen und um Meldung von Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

*Deutsche Behörde schränkt Zulassung ein***

Im Pressedienst Nr. 3/1995 des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird detailliert aufgeführt, in welchem Umfang die Gabe Cyproteronacetat-haltiger Medikamente (Diane®-35, Androcur®) eingeschränkt wird. Dieses synthetische Steroidhormon blockiert im menschlichen Organismus die Wirkung der männlichen Hormone (Antiandrogen). Vom 1. Juli 1995 an darf Diane®-35 nur noch Patientinnen mit ausgeprägter, narbenbildender Akne verordnet werden, wenn sowohl eine Behandlung als auch eine systemische antibiotische Therapie versagt haben oder nicht vertragen wurden. Zu den weiteren Indikationen des Präparates gehören bestimmte Formen und Stadien der weiblichen Alopecie. Der bisher im Beipackzettel und in den Fachinformationen enthaltene Hinweis, dass Diane®-35 bei androgenabhängigen Krankheiten von Frauen indiziert ist, „die zugleich eine orale Kontrazeption wünschen“, war bereits im Februar auf Eigeninitiative der Schering AG (Berlin) gestrichen worden. Laut BfArM-Bescheid muss die empfängnisverhütende Wirkung des Präparates nun als unerwünschte Nebenwirkung aufgelistet werden. Ebenfalls eingeschränkt werden die Anwendungsgebiete von CPA-haltigen Medikamenten in höherer Dosierung: So dürfen Androcur®-Tabletten, die 50 Milligramm CPA enthalten, Frauen nur verordnet werden, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten erschöpft sind - wie lokale Behandlung, Antibiotikatherapie, CPA in geringeren Dosierungen und andere antiandrogen wirkende Steroide. Androcur® sei, so heißt es in einer Mitteilung der Behörde, das „Mittel der letzten Wahl“.

Mit diesen Maßnahmen soll die Anwendung CPA-haltiger Medikamente „auf das medizinisch unverzichtbare Maß reduziert werden“, nachdem das BfArM bereits im August 1994 wegen des Verdachtes der Leberkrebsinduktion ein Anhörungsverfahren (Stufenplanverfahren Stufe II) eingeleitet hatte. Anlass waren Beobachtungen bei Tieren und Zellkulturen, dass sich Cyproteronacetat an die DNA von Leberzellen anlagert.

Auch der Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten der Europäischen Kommission (CPMP) befasste sich auf Antrag der Bundesrepublik Deutschland - mit dem Risikopotential von Cyproteronacetat. Ende Dezember kamen seine Mitglieder, die Vertreter der zwölf europäischen Gesundheitsbehörden, zu der Auffassung („opinion“), dass die bisherigen klinischen Erfahrungen nicht für ein vermehrtes Auftreten von Lebertumoren beim Menschen sprechen. Dabei hat das CPMP ausdrücklich alle in den Ländern der Europäischen Union zugelassenen Indikationen für CPA-haltige Medikamente bestätigt. Der Brüsseler Ausschuss verlangte lediglich einen Warnhinweis auf Hepatotoxizität in den Präparaten, die 50 Milligramm oder mehr Cyproteronacetat enthalten.

Mit der jetzt ausgesprochenen Zulassungsbeschränkung geht die deutsche Behörde deutlich über die CPMP-Empfehlungen - an denen sie maßgeblich beteiligt war - hinaus. Derzeit ist die „opinion“ des europäischen Gremiums für die einzelnen Länder nicht bindend. Nach Angaben des BfArM sind die bisher vorliegenden Befunde zum karzinogenen Potential von Cyproteronacetat beim Menschen für eine ausreichende Bewertung weder qualitativ noch quantitativ ausreichend. Daher werden die pharmazeutischen Hersteller aufgefordert, „umfangreiche Untersuchungen durchzuführen, die zur Klärung des Risikos beitragen sollen“.

Zumindest ein klinischer Fall wurde bislang berichtet, bei dem sich das Risiko einer Leberkrebsinduktion durch CPA manifestiert haben könnte (Lancet 1995; 345; 452). Die betroffene Patientin hatte zum Zweck der Kontrazeption über 14 Jahre Diane®-35 eingenommen und ein Leberkarzinom entwickelt, welches im Dezember 1994 zum Tode führte. Die Schering AG hält die neuen Auflagen für medizinisch nicht gerechtfertigt, zumal es seit Dezember keine neuen Erkenntnisse gibt, welche die Forderungen der deutschen Behörde verständlich machen würden. Das Unternehmen hat gegen den Bescheid des BfArM Widerspruch eingelegt. Andere Risikofaktoren konnten nicht gefunden werden. Obwohl nicht noch mehr derartige Fälle gemeldet worden sind, kann laut BfArM daraus keineswegs geschlossen werden, „dass das durch die Anwendung von Diane®-35 bedingte Risiko einer Leberkrebsentwicklung vernachlässigbar sei“.

** Quelle: Deutsches Ärzteblatt 92, Heft 15, 14. April 1995