

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Depocon® 150 mg Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält eine Einzeldosis mit 150 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) in 1 ml Injektionssuspension.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat: 1,35 mg pro Fertigspritze

Propyl-4-hydroxybenzoat: 0,15 mg pro Fertigspritze

Natrium: 3,4 mg pro Fertigspritze

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Weiß bis cremefarbige homogene Suspension

pH 3,0 - 7,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Depocon wird zur Langzeit-Empfängnisverhütung bei Frauen eingesetzt. Die intramuskuläre Injektion verhindert die Ovulation. Dadurch kann für mindestens 12 Wochen verhütet werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass sich das Wiedereintreten der Fruchtbarkeit (Ovulation) nach Absetzen von Depocon um bis zu ein Jahr verzögern kann (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Anwendung von Depocon über einen längeren Zeitraum kann es bei Frauen aller Altersstufen zu einer Abnahme der Knochendichte kommen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1). Aus diesem Grund sollte eine Nutzen-/Risiko-Bewertung, welche auch den Abbau an Knochendichte während Schwangerschaft und Stillzeit berücksichtigt, erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Unmittelbar vor Gebrauch ist die Depocon Fertigspritze kräftig zu schütteln, um eine gleichmäßige Verteilung der Suspension bei Applikation zu gewährleisten. Depocon wird tief intramuskulär in den M. gluteus oder M. deltoideus injiziert. Eine intravenöse oder subkutane Injektion ist in keinem Fall zulässig. Eine i. v. Injektion kann lebensbedrohliche Folgen haben.

Vor der ersten Anwendung muss eine Schwangerschaft definitiv ausgeschlossen werden!

Erwachsene

Erste Injektion: Für einen sicheren Empfängnischutz im ersten Behandlungszyklus muss die intramuskuläre Injektion von 150 mg Medroxyprogesteronacetat während der ersten 5 Tage eines normalen Monatszyklus erfolgen. Wenn die Injektion vorschriftsmäßig durchgeführt wurde, ist kein zusätzlicher Empfängnischutz erforderlich.

Weitere Injektionen: Die zweite und die darauf folgenden Injektionen haben in einem Abstand von jeweils 12 Wochen zu erfolgen. Sofern die Injektion nicht später als 7 Tage nach diesem Zeitpunkt erfolgt, sind keine weiteren zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen (z.B. Barrieremethoden) erforderlich. Beträgt das Intervall seit der letzten Injektion aus irgendwelchen Gründen mehr als 13 Wochen, ist vor der nächsten Injektion eine Schwangerschaft auszuschließen. Die Wirksamkeit von Depocon ist von der Einhaltung des empfohlenen Dosierungsschemas abhängig.

Post Partum: Wenn die Patientin nicht stillt, muss die Injektion während der ersten 5 Tage post partum erfolgen. Bei Verabreichung der Injektion zu einem anderen Zeitpunkt muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Wenn die Patientin stillt, darf die Injektion frühestens 6 Wochen post partum erfolgen, nachdem das kindliche Enzymsystem bereits besser entwickelt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Es gibt Hinweise darauf, dass es bei Frauen, denen Depocon unmittelbar im Wochenbett verordnet wurde, zu anhaltenden und starken Blutungen kommen kann. Daher sollte dieses Arzneimittel im Wochenbett mit Vorsicht eingesetzt werden. Frauen, die erwägen, dieses Arzneimittel unmittelbar nach der Geburt oder einem Schwangerschaftsabbruch einzusetzen, sollten auf das erhöhte Risiko für ein Auftreten starker oder anhaltender Blutungen hingewiesen werden. Ärzte seien daran erinnert, dass die Ovulation bei einer nicht stillenden Frau bereits 4 Wochen nach der Geburt einsetzen kann. Nach Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon soll die Injektion innerhalb der darauf folgenden 5 Tage vorgenommen werden.

Bei Fehlgeburten ab dem zweiten Trimenon sollte die Injektion frühestens nach vier Wochen erfolgen, um das Risiko schwerer oder verlängerter Blutungen zu reduzieren.

Wechsel von anderen empfängnisverhütenden Methoden: Beim Wechsel von anderen Verhütungsmethoden auf Depocon ist darauf zu achten, dass zum Zeitpunkt der ersten Injektion ein kontinuierlicher Empfängnischutz besteht, wobei der Wirkmechanismus von beiden Verhütungsmethoden zu berücksichtigen ist (z.B. hat die erste Injektion bei Patientinnen, die von oralen Kontrazeptiva zu Depocon wechseln, innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Pilleneinnahme zu erfolgen).

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion: Die Auswirkungen von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von Depocon sind nicht bekannt. Da Depocon überwiegend hepatisch eliminiert wird, kann es möglicherweise von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nur unzureichend metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion: Die Auswirkungen von Nierenerkrankungen auf die Pharmakokinetik von Depocon sind nicht bekannt. Da Depocon jedoch fast ausschließlich über die Leber eliminiert wird, sollte eine Dosisanpassung bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung von Depocon vor der Menarche ist nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.1). Daten über die Anwendung bei jugendlichen Frauen (12 bis 18 Jahre) sind für i.m. verabreichtes Medroxyprogesteronacetat verfügbar (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1). Im Vergleich zu erwachsenen Frauen sind, abgesehen von Bedenken bezüglich der Abnahme der Knochendichte, bei jugendlichen Frauen nach der Menarche keine abweichenden Auswirkungen in Bezug auf Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Depocon zu erwarten.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung.

Dauer der Anwendung

Unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 4.4 genannten Hinweise ist eine längerfristige Anwendung von Depocon möglich.

4.3 Gegenanzeigen

Depocon ist kontraindiziert

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- während der Schwangerschaft oder bei Verdacht auf Vorliegen einer Schwangerschaft.
- bei bekannten oder vermuteten bösartigen Erkrankungen der Brust oder Geschlechtsorgane.
- bei vaginalen Blutungen ungeklärter Ursache.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber.
- bei Knochenerkrankungen aufgrund von Stoffwechselstörungen.
- bei aktiven thromboembolischen Erkrankungen sowie bei akuten zerebrovaskulären Erkrankungen oder solchen Erkrankungen in der Anamnese.
- vor der Menarche.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Therapiebeginn sollte eine Untersuchung von Brust- und Beckenorganen und ein Abstrich nach Papanicolaou durchgeführt werden. Eine Schwangerschaft muss definitiv ausgeschlossen werden!

Besondere Warnhinweise:

Abnahme der Knochendichte

Die Anwendung von Depocon führt bei prämenopausalen Frauen zu erniedrigten Östrogenspiegeln im Blut, und wird mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte in Verbindung gebracht, basierend auf den bekannten Auswirkungen von Östrogenmangel auf den Knochenumbau. Die Abnahme der Knochendichte steigt bei Erwachsenen und Jugendlichen mit zunehmender Anwendungsdauer, scheint sich jedoch nach Absetzen von Depocon zumindest teilweise wieder zu bessern, wenn die ovarielle Östrogenproduktion wieder ansteigt.

Der Verlust der Knochendichte ist während des Heranwachsens und im frühen Erwachsenenalter von besonderer Bedeutung, zumal diese Zeitspanne als kritisch für das Knochenwachstum anzusehen ist. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von Depocon bei jüngeren Frauen zu einer Verringerung des Knochendichtehöchstwertes und zu einem Risikoanstieg für Frakturen im späteren Leben führt.

Eine klinische Studie zur Beurteilung der Wirkung von i.m. verabreichtem MPA auf die Knochendichte jugendlicher Frauen hat gezeigt, dass die Anwendung mit einem signifikanten Rückgang der Knochendichte im Vergleich zu den Ausgangswerten verbunden war. Eine kleine Gruppe Frauen wurde nachbeobachtet; bei ihnen erreichte die durchschnittliche Knochendichte 1 bis 3 Jahre nach Therapieende wieder den Bereich der Ausgangswerte. Eine sorgfältige erneute Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses der Behandlung ist bei Frauen aller Altersstufen durchzuführen, die Depocon für einen über 2 Jahre hinausgehenden Zeitraum anwenden möchten.

Speziell bei Frauen, die aufgrund ihrer Lebensweise und/oder medizinischer Risikofaktoren ein erhöhtes Osteoporose-Risiko aufweisen, sollten vorrangig andere Verhütungsmethoden als Depocon in Betracht gezogen werden.

Bedeutende Risikofaktoren für Osteoporose sind u.a.

- Alkoholmissbrauch und/oder Rauchen
- Dauertherapie mit Arzneimitteln, die die Knochendichte verringern können, z.B. Antikonvulsiva oder Kortikosteroide
- Niedriger Body-Mass-Index oder Essstörungen, z.B. Anorexia nervosa oder Bulimie
- Fraktur nach leichtem Trauma in der Anamnese
- Osteoporose bei Familienmitgliedern

Eine retrospektive Kohortenstudie, die auf den Daten der „General Practice Research Database“ basierte, ergab, dass Frauen, die MPA-Injektionen (DMPA) angewendet hatten, ein höheres Frakturrisiko aufweisen als Anwenderinnen von Kontrazeptiva, die nachweislich kein DMPA angewendet hatten (relatives Risiko für die fünfjährige Nachbeobachtungsdauer: 1,41; 95% CI 1,35 – 1,47). Es ist nicht klar, ob dies auf DMPA zurückzuführen ist oder auf andere Lebensumstände, die einen Einfluss auf die Frakturrate haben. Im Gegensatz dazu war das Frakturrisiko bei Frauen, die DMPA anwenden, vor und nach Beginn der Anwendung von DMPA nicht erhöht (relatives Risiko 1,08, 95% CI 0,92 – 1,26). Wichtig ist, dass diese Studie nicht klären konnte, ob DMPA die Frakturrate im späteren Leben beeinflusst.

Weitere Informationen zu Veränderungen der Knochendichte bei erwachsenen und jugendlichen Frauen, wie in klinischen Studien kürzlich berichtet, werden in Abschnitt 5.1) angeführt.

Die Zufuhr von ausreichend Kalzium und Vitamin D über die Nahrung oder mittels Ersatzpräparaten ist für die Gesundheit der Knochen bei Frauen jeglichen Alters wichtig.

Unregelmäßiger Zyklus

Bei den meisten Frauen kam es unter der Anwendung von Depocon zu abweichenden Blutungszyklen. Die Patientinnen sind über die Möglichkeit von Menstruationsstörungen und über eine eventuell verzögerte Ovulation nach Absetzen des Arzneimittels in ausreichendem Maße aufzuklären. Bei fortgesetzter Anwendung wurde vermehrt über ein vollständiges Ausbleiben der Monatsblutung (Amenorrhoe) berichtet und weniger über unregelmäßige Blutungen.

Amenorrhoe tritt bei bis zu 30% der Frauen während der ersten 3 Monate auf und steigt innerhalb von 12 Monaten auf 55% und innerhalb von 24 Monaten auf 68% an.

Zusätzlich zum Ausbleiben der Monatsblutung kam es zu veränderten Blutungsmustern wie Zwischenblutungen, Menorrhagien und Metrorrhagien. Unregelmäßige Blutungen und Schmierblutungen sowie verlängerte (>10 Tage) Blutungsperioden treten bei bis zu 33% der Frauen in den ersten 3 Monaten nach der Anwendung auf und gehen bis zum 12. Monat auf 12% zurück. In seltenen Fällen kann es zu starken verlängerten Blutungen kommen. Es gibt Hinweise darauf, dass verlängerte oder starke behandlungsbedürftige Blutungen in 0,5 - 4 Fällen pro 100 Frauenjahre auftreten können.

Wenn die Blutungsstörungen im Zusammenhang mit Depocon andauern oder schwerwiegend sind, soll eine geeignete Untersuchung und Behandlung durchgeführt werden. In Anbetracht der langen Wirkungsdauer von intramuskulär verabreichtem MPA ist der Zeitpunkt der Wiederherstellung des normalen Zyklus schwer vorhersehbar. Es kann vorkommen, dass Amenorrhoe und Infertilität bis zu 18 Monaten bestehen bleiben.

Weiters kann die Verwendung von Medroxyprogesteronacetat (MPA) den Beginn des Klimakteriums verschleiern.

Krebsrisiko

Die langfristige, einzelfallkontrollierte Überwachung von Patientinnen, die 150 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) intramuskulär anwendeten, ergab keine Hinweise auf ein erhöhtes Allgemeinrisiko für Krebserkrankungen an Eierstöcken, Leber oder Gebärmutterhals. Die Anwendung über einen längeren Zeitraum hinweg senkt das Risiko, an Korpuskarzinom zu erkranken.

Brustkrebs tritt bei Frauen unter 40 Jahren selten auf, unabhängig davon, ob sie hormonelle Verhütungsmethoden anwenden oder nicht.

Ergebnisse epidemiologischer Studien verweisen hinsichtlich des Brustkrebsrisikos auf einen geringen Unterschied zwischen aktiven und ehemaligen Anwenderinnen von hormonellen Kontrazeptiva und Frauen, die nie hormonelle Verhütungsmittel angewendet haben. Das höhere Risiko bei aktiven und ehemaligen DMPA-Anwenderinnen ist insbesondere bei jungen Frauen (siehe unten) im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering und besteht 10 Jahre nach der letzten Anwendung nicht mehr. Die Dauer der Anwendung scheint nicht von Bedeutung zu sein.

Mögliche Anzahl zusätzlicher Fälle von Brustkrebs, diagnostiziert bis zu 10 Jahre nach Absetzen von Gestagen-Injektionen *

Alter bei der letzten DMPA-Anwendung	Anzahl der Fälle pro 10.000 Nichtanwenderinnen	Mögliche zusätzliche Fälle pro 10.000 DMPA-Anwenderinnen
20	Weniger als 1	Deutlich weniger als 1
30	44	2-3
40	160	10

*basierend auf einer 5jährigen Anwendungsdauer

Thromboembolische Erkrankungen

Obwohl kein kausaler Zusammenhang für das Auftreten thrombotischer oder thromboembolischer Erkrankungen durch Medroxyprogesteronacetat (MPA) nachgewiesen werden konnte, dürfen Patientinnen, bei denen z.B. Lungenembolie, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Thrombosen der Netzhaut oder tiefe Venenthrombosen während der Therapie auftraten, nicht wieder mit Depocon behandelt werden. Es gibt keine klinischen Untersuchungen von Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese. Ebenso sind keine Informationen verfügbar, welche die Unbedenklichkeit der Anwendung von Depocon bei dieser Patientengruppe belegen.

Anaphylaxie und anaphylaktische Reaktionen

Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion ist die entsprechende Therapie umgehend einzuleiten. Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Erkrankungen des Auges

Bei einem plötzlich auftretenden Teil- oder Vollverlust des Sehvermögens oder bei raschem Einsetzen von vortretenden Augen, Doppeltsehen oder Migräne ist von einer weiteren Behandlung umgehend abzusehen. Sollte bei der Untersuchung ein Papillenödem oder eine Gefäßverletzung der Retina diagnostiziert werden, darf die Behandlung mit Depocon keinesfalls wieder aufgenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Änderung des Körpergewichts

Gewichtsveränderungen sind häufig, aber nicht vorhersehbar. Die Tendenz einer Gewichtszunahme ist gegeben.

Flüssigkeitsretention

Progesteron kann nachweislich zur Flüssigkeitsretention führen. Daher ist bei der Behandlung von Patientinnen mit bestehenden Erkrankungen, die den Flüssigkeitshaushalt ungünstig beeinflussen, besondere Vorsicht geboten.

Wiedereintritt der Ovulation

Die Zeit bis zum Wiedereintritt der Ovulation schwankt von Frau zu Frau, unabhängig von der Anwendungsdauer mit Depocon. Nach dem therapeutischen Fenster von 13 Wochen war die früheste Ovulation eine Woche danach festzustellen und die mediane Zeit bis zur Ovulation betrug 30 Wochen. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass eine Möglichkeit für eine verzögerte Ovulation nach Anwendung von Depocon gegeben ist (siehe Abschnitt 4.6). Eine Amenorrhoe bzw. unregelmäßige Menstruation nach dem Absetzen der hormonellen Kontrazeption kann allerdings auf eine Grunderkrankung mit unregelmäßiger Menstruation, insbesondere auf ein Polyzystisches Ovarialsyndrom zurückzuführen sein.

Psychiatrische Erkrankungen

Patientinnen mit behandelten Depressionen in der Anamnese sind unter Anwendung von Depocon sorgfältig zu überwachen.

Konvulsionen

Es liegen einige wenige Berichte über Konvulsionen unter Depocon-Behandlung vor. Der Zusammenhang mit dem Arzneimittel oder bestehenden Grunderkrankungen ist unklar.

Schutz vor sexuell übertragbaren Infektionen

Frauen sind darauf hinzuweisen, dass Depocon nicht vor sexuell übertragbaren Infektionen (*sexually transmitted infections*, STI) schützt. Dies gilt auch für HIV-Infektionen (AIDS). Andererseits ist DMPA eine sterile Injektion und setzt behandelte Frauen bei vorschriftsmäßiger Anwendung keinem Risiko für STI aus. Durch Safer-Sex-Praktiken (Maßnahmen für sichereren Sex), einschließlich der vorschriftsmäßigen und ständigen Verwendung von Kondomen, kann die Übertragung von STI, einschließlich HIV, durch sexuellen Kontakt verringert werden.

Der Nutzen unterschiedlicher Verhütungsmittel und deren Risiken müssen für jede Frau individuell beurteilt werden

Kohlehydrate/Stoffwechsel

Bei einigen Patientinnen kam es unter der Behandlung mit Gestagenen zu einer reduzierten Glucosetoleranz. Patientinnen, die an Diabetes leiden, sind daher besonders zu überwachen.

Leberfunktion

Bei Auftreten eines Ikterus während der Behandlung mit Depocon sollte in Erwägung gezogen werden, Depocon künftig nicht mehr zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.3).

Hypertonie und Erkrankungen des Fettstoffwechsels

Es liegen begrenzte Hinweise auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen vor, die an Hypertonie oder Erkrankungen des Fettstoffwechsels leiden und mit injizierbaren Gestagen-Monopräparaten verhütet haben. Wenn unter der Behandlung mit Depocon Hypertonie auftritt und/oder der Anstieg des Blutdrucks mit Hilfe von blutdrucksenkenden Arzneimitteln nicht angemessen kontrolliert werden kann, ist die Behandlung mit Depocon abzubrechen. Zusätzliche Risikofaktoren für arterielle thrombotische Erkrankungen beinhalten: Hypertonie, Rauchen, Alter, Erkrankungen des Fettstoffwechsels, Migräne, Fettleibigkeit, positive Familienanamnese, Erkrankungen der Herzklappen, Vorhofflimmern.

Porphyrie

Patientinnen, die an Porphyrie leiden, sollte MPA nicht verabreicht werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat, welche allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen sowie in seltenen Fällen eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus) hervorrufen können. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wenn solche Symptome/Risikofaktoren auftreten, muss der Nutzen von Depocon gegen mögliche Risiken bei jeder einzelnen Frau abgewogen und mit der Frau diskutiert werden, bevor sie sich für die Anwendung entscheidet. Bei einer Verschlechterung, Exazerbation bzw. dem ersten Auftreten eines derartigen Symptoms bzw. Risikofaktors muss die Frau Ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt muss dann entscheiden, ob Depocon abgesetzt werden soll.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Depocon durchgeführt.

Folgende Interaktionen sind in der Literatur berichtet worden (hauptsächlich in Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, gelegentlich jedoch auch mit Kontrazeptiva, die nur Progesteron enthielten).

Hepatobilärer Metabolismus: Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, besonders Cytochrom P450 Enzyme, die zu erhöhter Clearance von Sexualhormonen führen können (z.B. Aminoglutethimide, Ampicillin, Phenytoin, Phenobarbital,

Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Ritonavir, Nelfinavir, Griseofulvin und das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut).

Daher wird empfohlen, dass Frauen, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, in Betracht ziehen, vorübergehend eine Barrieremethode zusätzlich zu Depocon anzuwenden. Die zusätzliche Verhütungsmethode sollte während der gesamten Dauer und 28 Tage nach Ende der Behandlung mit Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, eingesetzt werden.

Beeinflussung von Labortests

Gewisse Hormonspiegel und Leberfunktionstests können eventuell durch die Behandlung mit Depocon beeinflusst werden, wie z.B. folgende Laborwerte:

- Gonadotropinspiegel,
- Plasma-Progesteronspiegel,
- Urin-Pregnanoliolspiegel,
- Plasma-Östrogenspiegel,
- Plasma-Cortisonspiegel,
- Plasmaspiegel des Sexualhormon bindenden Globulins,
- Glucosetoleranz-Test und
- Metyrapon-Test.

Daher sollten, falls bei einer mit Depocon behandelten Patientin aus Untersuchungen ein hormon- oder leberbedingtes Krankheitsbild diagnostiziert wird, die genannten Tests nach Absetzen von Depocon nochmals wiederholt werden.

Bei histologischen Untersuchungen von endometrischem oder endozervikalem Gewebe sollte das Labor informiert werden, dass die Patientin mit Depocon behandelt wird (siehe auch Abschnitt 4.8).

Medroxyprogesteronacetat (MPA) wird *in vitro* primär mittels Hydroxylierung über CYP3A4 metabolisiert. Es wurden keine spezifischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien zur Untersuchung der klinischen Wirkungen von CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren auf MPA durchgeführt und die klinischen Wirkungen von CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren sind daher nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Depocon wird zur Empfängnisverhütung eingesetzt.

Nach dem Absetzen von Depocon kann es zu einer Verzögerung bei der Rückkehr der Fertilität (Empfängnis) kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Depocon ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Einige Berichte deuten auf einen Zusammenhang zwischen einer Gestagen-Exposition im ersten Trimenon der Schwangerschaft und

Missbildungen der Genitalien männlicher und weiblicher Feten hin. Bei Anwendung von Depocon während der Schwangerschaft oder im Falle, dass die Patientin während der Anwendung schwanger wird, muss sie über das Gefahrenpotenzial für den Fetus umgehend aufgeklärt werden.

Eine Studie ergab, dass Kinder aus unbeabsichtigten Schwangerschaften, die 1 bis 2 Monate nach einer Depocon-Injektion auftraten, ein erhöhtes Risiko für ein reduziertes Geburtsgewicht haben, was seinerseits wiederum mit einem erhöhten Risiko für neonatalen Tod assoziiert ist. Das Gesamtrisiko hierfür ist jedoch gering, da Schwangerschaften unter Anwendung von Depocon ungewöhnlich sind.

Untersuchungen an Kindern, die einer MPA-Exposition in utero ausgesetzt waren und bis ins Jugendlichen Alter nachverfolgt wurden, ergaben keine Hinweise auf Beeinträchtigungen ihrer Gesundheit, einschließlich ihrer physischen, intellektuellen, sexuellen oder sozialen Entwicklung.

Stillzeit

Geringe Mengen des Wirkstoffes wurden in der Muttermilch nachgewiesen. Bei stillenden Müttern, die mit Depocon behandelt wurden, war die Zusammensetzung, Qualität und Menge der Milch nicht negativ beeinflusst. Neugeborene und Kinder, die MPA über die Muttermilch ausgesetzt waren, wurden bezüglich Entwicklung und Verhalten bis zur Pubertät untersucht. Es wurden keine negativen Effekte festgestellt. Da jedoch nur begrenzt Daten zur Wirkung von MPA auf unter 6 Wochen alte, gestillte Säuglinge vorliegen, darf Depocon frühestens 6 Wochen post partum verabreicht werden, nachdem das kindliche Enzymsystem bereits besser entwickelt ist (siehe Abschnitt 4.2).

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

Depocon hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, jedoch sind die möglichen Nebenwirkungen Schwindel, Benommenheit und Schläfrigkeit zu beachten.

4.8 Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle stellt eine Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zur Verfügung, deren Häufigkeit auf Daten aller Kausalitäten aus klinischen Studien mit mehr als 4200 Frauen basiert, die DMPA zur Verhütung bis zu 7 Jahren anwendeten. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (>5%) waren Gewichtszunahme (69%), Gewichtsabnahme (25%), Kopfschmerzen (16%), Nervosität (11%), Bauchschmerzen oder Bauchbeschwerden (11%), Schwindel (6%) und verminderte Libido (6%).

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Abszess an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittel-überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen				Verlängerte Anovulation, Facies lunata
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität	Depression, verminderte Libido	Schlaflosigkeit	Anorgasmie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindel	Somnolenz	Krampfanfälle
Augenerkrankungen				Retinalembolie und Retinalthrombose
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen	Embolie und Thrombose, inkl. Thrombophlebitis Lungenembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Bauchbeschwerden, Übelkeit, abdominales Spannungsgefühl		Blähungen, Unterbauchschmerzen
Leber- und Gallen-			Lebererkrankung	Gelbsucht

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
erkrankungen				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag	Hirsutismus, Urtikaria, Pruritus	Angioödem, Lipodystrophie erworben
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		Rückenschmerzen		Anthralgie, Muskel- spasmen, Schmerz in den Extremitäten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vaginaler Ausfluss, Schmerzempfindlichkeit der Brüste	dysfunktionelle Uterusblutung (unregelmäßig, vermehrt, verringert, Schmierblutung) Beckenschmerzen, Galaktorrhoe (Milchfluß)	Vaginalinfektion, Amenorrhoe, Brustschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention, Asthenie, Ödem		Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerz/Druckschmerz an der Injektionsstelle*, Persistierende Atrophie/Vertiefung/Grübenbildung an der Injektionsstelle*, Knötchen/Knoten an der Injektionsstelle*, Fieber, Müdigkeit
Untersuchungen	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt			Abnormale Leberenzymwerte, Abnahme der Knochendichte, verminderte Glukosetoleranz
*Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung identifiziert wurden				

Nach Markteinführung wurden bei intramuskulärer Verabreichung von MPA anaphylaktische Reaktionen, thromboembolische Ereignisse, Tachykardie sowie seltene Fälle von Osteoporose einschließlich osteoporotischer Frakturen 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

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Zusätzliche Maßnahmen außer dem Abbruch der Behandlung sind nicht erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva für die systemische Anwendung, Progesterone, ATC-Code: G03AC06

Medroxyprogesteronacetat ist ein Analogon von 17 α -Hydroxyprogesteron mit anti-östrogener, anti-androgenischer und antigonadotropher Wirkung.

Depocon Injektionssuspension unterdrückt die Sekretion von Gonadotropinen, verhindert in der Folge die Follikelreifung und die Ovulation und bewirkt eine Verdickung des Zervikalschleims, wodurch das Eindringen von Spermien in den Uterus verhindert wird.

Änderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

In einer kontrollierten klinischen Studie an erwachsenen Frauen, die 150 mg MPA i.m. bis zu 5 Jahre lang angewendet hatten, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abnahme der Knochendichte in der Wirbelsäule und im Hüftknochen von durchschnittlich 5 bis 6% beobachtet. Die Abnahme an Knochendichte war in den ersten zwei Jahren der Anwendung stärker ausgeprägt als in den folgenden Jahren. Die beobachteten durchschnittlichen Änderungen der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule betragen jeweils -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% und -5,38% nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren. Die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in den Hüft- und Schenkelhalsknochen hatte ähnliche Ausmaße.

Während der Nachbeobachtungphase nach Absetzen von 150 mg MPA i.m. konnte eine Erhöhung der Knochendichte festgestellt werden, die annähernd den Ausgangswerten entsprach. Nach längerer Behandlungsdauer war die Wiederherstellungsrate der Knochendichte verlangsamt.

Tabelle 1: Prozentuale Durchschnittswerte der Änderungen an Knochendichte, bezogen auf den Ausgangswert bei einer Gruppe erwachsener Frauen nach 5-jähriger Behandlung mit 150 mg MPA i.m. und anschließendem 2-jährigen Nachbeobachtungszeitraum bzw. bei der Kontrollgruppe nach einem 7-jährigen Beobachtungszeitraum

Zeitraum	Wirbelsäule		Hüfte		Oberschenkelhals	
	MPA	Kontrollgruppe	MPA	Kontrollgruppe	MPA	Kontrollgruppe
5 Jahre*	n=33 -5,38%	n=105 0,43%	n=21 -5,16%	n=65 0,19%	n=34 -6,12%	n=106 -0,27%
7 Jahre**	n=12 -3,13%	n=60 0,53%	n=7 -1,34%	n=39 0,94%	n=13 -5,38%	n=63 -0,11%

*Die Behandlungsgruppe bestand aus Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren mit MPA 150 mg i.m. behandelt wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die über diese Zeitspanne keine hormonellen Verhütungsmethoden angewendet haben.

**Die Behandlungsgruppe bestand aus Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren mit MPA 150 mg i.m. behandelt wurden und über einen weiteren Zeitraum von bis zu 2 Jahren beobachtet wurden, in dem keine hormonellen Verhütungsmethoden angewendet wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die über den gesamten Zeitraum von 7 Jahren keine hormonellen Verhütungsmethoden angewendet haben.

Veränderungen der Knochendichte bei weiblichen Jugendlichen (12 bis 18 Jahre)

Ergebnisse einer offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit 150 mg MPA i.m. alle 12 Wochen über einen Zeitraum bis zu 240 Wochen (4,6 Jahre) mit einer Nachbeobachtungphase bei weiblichen Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren zeigten ebenfalls, dass die i.m.-Anwendung von MPA mit einer signifikanten Abnahme der Knochendichte gegenüber den Ausgangswerten assoziiert ist. Bei Frauen, die über einen Zeitraum von 60 Wochen mehr als 4 Injektionen erhielten, betrug die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule nach 240 Wochen (4,6

Jahren) – 2,1%; die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Hüfte und im Oberschenkelhalsknochen betrug - 6,4% bzw. - 5,4%. Im Nachbeobachtungszeitraum nach Abschluss der Behandlung wurden im Durchschnitt innerhalb etwa eines Jahres für die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule wieder die Ausgangswerte erreicht und für die Knochendichte in der Hüfte nach etwa drei Jahren. Hier muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass eine große Anzahl der Teilnehmerinnen die Studie nicht zu Ende geführt hat und die Ergebnisse nur auf einer geringen Teilnehmerzahl (71 Frauen 60 Wochen und 25 Frauen 240 Wochen nach Therapieende) basieren. Im Gegensatz dazu ergab sich bei einer nicht vergleichbaren Gruppe unbehandelter Personen, die andere Ausgangswerte der Knochendichte als die DMPA-Anwenderinnen aufwiesen, nach 240 Wochen ein durchschnittlicher Anstieg der Knochendichte von Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals um 6,4%, 1,7% und 1,9%.

Der Pearl-Index liegt bei 0,3.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Verabreichung wird Medroxyprogesteronacetat langsam aus dem Gewebe freigesetzt und führt somit zu niedrigen, aber anhaltenden Spiegeln in der Zirkulation. Nach einer intramuskulär verabreichten Dosis werden Plasmaspiegel-Spitzenwerte von $6,8 \pm 0,8$ nmol/l durchschnittlich nach 4 bis 20 Tagen gemessen. Der Serumspiegel von Medroxyprogesteronacetat nimmt schrittweise ab und bleibt während zwei bis drei Monaten relativ konstant bei 2,9 nmol/l. Nach einmaliger Verabreichung kann der Wirkstoff noch während 7 bis 9 Monaten in der Zirkulation nachgewiesen werden.

Verteilung

Medroxyprogesteronacetat wird zu etwa 90 – 95% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 20 ± 3 l. Medroxyprogesteronacetat passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta-Schranke (siehe Abschnitt 4.6). Nach intramuskulärer Verabreichung einer Dosis von 150 mg wurden geringe Konzentrationen von Medroxyprogesteronacetat in der Muttermilch von stillenden Frauen ermittelt (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Medroxyprogesteronacetat wird in der Leber metabolisiert.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit nach einmaliger intramuskulärer Verabreichung beträgt ca. 6 Wochen. Der Wirkstoff wird hauptsächlich über die Galle mit den Faeces ausgeschieden. Vier Tage nach i. m. Verabreichung werden ca. 30% des verabreichten Wirkstoffes mit dem Urin ausgeschieden.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Der Einfluss von Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen auf die pharmakologischen Eigenschaften von Medroxyprogesteronacetat ist bisher nicht bekannt.

Pharmakokinetische / Pharmakodynamische Beziehung(en)

Aus pharmakodynamischer Sicht hängt die Dauer der Ovulationsunterdrückung vom Beibehalten therapeutischer Medroxyprogesteronacetat-Konzentrationen über das 12-wöchige Dosierungsintervall hinweg ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Medroxyprogesteronacetat hat bei Tieren zu unerwünschten Wirkungen auf die Reproduktion geführt. MPA ist bei Vorliegen oder bei Verdacht einer Schwangerschaft kontraindiziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 3350
 Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
 Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)
 Natriumchlorid
 Polysorbat 80
 Salzsäure und / oder Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
 Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Depocon enthält 1 ml Injektionssuspension und ist als Einweg-Fertigspritze aus Glas (Typ 1 Glas Ph. Eur.), verschlossen mit einem Stopfen aus Butylkautschuk (IIR) und einer Schutzkappe, erhältlich. Eine 22G, 1-1/2“ Nadel ist separat dazugepackt.

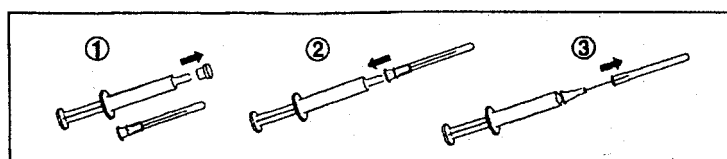
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Hinweise für die Anwendung der Fertigspritze

1. Ziehen Sie die Blisterfolie vollständig von der inneren Fertigspritzenumhüllung ab,
2. **schütteln Sie die Spritze 15 bis 20 Sekunden kräftig**, bis sich eine gleichförmige Suspension gebildet hat,
3. entfernen Sie die Verschlusskappe (Abb. 1),
4. setzen Sie die Nadel steril auf (Abb. 2),
5. entfernen Sie die Nadelschutzkappe (Abb. 3).

Die Fertigspritze ist jetzt gebrauchsfertig. Die Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20937

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Mai 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

07/2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig