

FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Farlutal Depot 500 mg Stechampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Stechampulle enthält 500 mg Medroxyprogesteronacetat in 2,5 ml stabilisierter wässriger Suspension.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Stechampulle Farlutal enthält 0,428 mmol (9,834 mg) Natrium sowie 5 mg p-Hydroxybenzoesäuremethylester (E 218) und 0,5 mg p-Hydroxybenzoesäurepropylester (E 216).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Weißer Suspension

pH-Wert: 3,0 - 7,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- zur palliativen Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms und Endometriumkarzinoms, auch in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie
- zur palliativen Behandlung des inoperablen Prostatakarzinoms
- zur palliativen Behandlung des Nierenzellkarzinoms (Hypernephrom), wenn alternative Therapien ausgeschöpft sind

Aufgrund der langen Halbwertszeit bei parenteraler Anwendung ist im Hinblick auf die Nebenwirkungen der oralen Therapie der Vorzug zu geben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Mammakarzinom

Initialtherapie 500 bis 1.000 mg pro Tag i. m. für 4 Wochen, anschließend als Erhaltungstherapie 500 mg i. m. 2 x wöchentlich

Endometriumkarzinom oder Nierenzellkarzinom

Initialtherapie 600 bis 1.200 mg i. m. wöchentlich, anschließend als Erhaltungstherapie 450 mg i. m. monatlich

Prostatakarzinom

Initialtherapie 500 mg i. m. zweimal wöchentlich für 3 Monate, anschließend als Erhaltungstherapie 500 mg i. m. wöchentlich

Leberinsuffizienz

Der Einfluss einer bestehenden Leberkrankheit auf die Pharmakokinetik von Medroxyprogesteronacetat (MPA) wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Allerdings wird MPA fast ausschließlich über Metabolisierung in der Leber ausgeschieden. Steroidhormone werden bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur schlecht metabolisiert. Medroxyprogesteronacetat ist bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Niereninsuffizienz

Der Einfluss einer bestehenden Nierenkrankheit auf die Pharmakokinetik von MPA wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Für die genannten Anwendungsgebiete liegen keine Erfahrungen vor. Es können daher keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung

Die Injektion erfolgt tief intramuskulär in den Gesäßmuskel.

4.3 Gegenanzeigen

Medroxyprogesteronacetat ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannter oder vermuteter Schwangerschaft und Stillzeit
- Vaginalblutungen unklarer Genese
- schwerer Leberfunktionsstörung (z. B. Dubin-Johnson Syndrom, Rotor Syndrom, idiopathischer Schwangerschaftsikerus)
- unklarer Blutung des Harntraktes
- Hyperkalzämie
- unbehandelter oder nicht ausreichend behandelter Hypertonie
- unbehandeltem oder nicht ausreichend behandeltem Diabetes mellitus
- Thrombophlebitis/Thromboembolie (insbesondere nach vorangegangener Lungenembolie oder Apoplexie)
- verzögertem Abort
- Verdacht auf Mammakarzinom oder Mammakarzinom im Frühstadium

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen und, falls erforderlich, für einen sicheren Konzeptionsschutz zu sorgen. Ebenso wird eine Untersuchung der Brust und der Beckenorgane sowie ein Papanicolaou Abstrich empfohlen.
- Unerwartete Vaginalblutungen während der Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat müssen abgeklärt werden.
- Medroxyprogesteronacetat kann Flüssigkeitsretention verursachen. Vorsicht ist daher geboten bei Patienten, deren vorbestehender Gesundheitszustand (Epilepsie, Migräne, kardiorenale Störungen) durch die Flüssigkeitsretention ungünstig beeinflusst werden kann.
- Patienten, die in der Vergangenheit gegen Depression behandelt wurden, sollten während der Medroxyprogesteronacetattherapie genau überwacht werden.
- Diabetische Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig überwacht werden, da Medroxyprogesteronacetat die Glukosetoleranz senken kann.
- Bei der Untersuchung von Gewebeproben ist der Pathologe über die Progestagentherapie zu unterrichten.
- Der Arzt/das Labor sollte beachten, dass folgende Biomarker durch die Anwendung von MPA eventuell sinken könnten (siehe auch Abschnitt 4.5):
 - Steroide im Plasma/Harn (z. B. Cortisol, Östrogen, Pregnanediol, Progesteron, Testosteron)
 - Gonadotropine im Plasma/Harn [z. B. LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon)]
 - SHBG (Sexualhormon-bindendes-Globulin)
- Bei plötzlichem, teilweisen oder komplettem Verlust der Sehkraft oder plötzlich auftretendem Exophthalmus, Diplopie oder Migräne muss die Medikation bis zur Abklärung der Ursachen unterbrochen werden. Bei Papillenödem oder retinovaskulären Läsionen sollte Medroxyprogesteronacetat nicht mehr verabreicht werden.
- Ein kausaler Zusammenhang von MPA mit dem Auslösen von thrombotischen oder thromboembolischen Störungen konnte zwar nicht festgestellt werden, eine regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter wird aber empfohlen. Bei Patienten mit venösen Thromboembolien in der Anamnese wird eine Behandlung mit MPA allerdings nicht empfohlen. MPA sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit MPA venöse Thromboembolien zeigen, abgesetzt werden.
- Vorsicht ist geboten bei bestehender Hypertonie oder Herzinsuffizienz.
- Medroxyprogesteronacetat kann cushingoide Symptome erzeugen.
- Bei manchen Patienten kann Medroxyprogesteronacetat die Nebennierenfunktion beeinträchtigen.
- Prolongierte Anovulation mit Amenorrhoe und/oder abnormale Menstruationsblutungen kann nach einmaliger oder wiederholter i. m. Verabreichung von Medroxyprogesteronacetat auftreten.
- Durch die Behandlung mit Farlutal kann, wie auch durch die Behandlung mit anderen Gestagenen, der Beginn des Klimakteriums verdeckt werden.
- An der Injektionsstelle (Gesäßmuskel) können nach Anwendung von Farlutal eitrige Geschwüre (Abszesse) entstehen. Zur Vorbeugung soll daher die Suspension in den Injektionsfläschchen gründlich geschüttelt und sodann tief intramuskulär in den Gesäßmuskel injiziert werden.

Abnahme der Knochendichte

Es gibt keine Untersuchungen über die Auswirkungen von parenteral verabreichten hohen Dosen von Medroxyprogesteronacetat auf die Knochendichte.

Eine klinische Studie an erwachsenen Frauen im gebärfähigem Alter, welche alle 3 Monate mit 150 mg Medroxyprogesteronacetat für die Indikation Kontrazeption i. m. behandelt wurden, zeigte eine Abnahme der Knochenmasse in der Lendenwirbelsäule von durchschnittlich 5,4 % über 5 Jahre, mit zumindest teilweiser Erholung der Werte innerhalb der ersten 2 Jahre nach Absetzen der

Behandlung. Eine ähnliche Studie an jugendlichen Patientinnen mit 150 mg Medroxyprogesteronacetat alle 3 Monate i. m. als Kontrazeption verabreicht, zeigte ähnliche Abnahmen der Knochendichte, welche in den ersten zwei Jahren der Behandlung stärker ausgeprägt, und nach Absetzen der Behandlung ebenfalls zumindest teilweise reversibel waren. Die durch Medroxyprogesteron induzierte Reduktion der Plasma-Östrogenkonzentration kann bei Frauen im Alter vor der Menopause eine Abnahme der Knochendichte zur Folge haben, was das Risiko erhöht, im späteren Lebensverlauf eine Osteoporose zu entwickeln.

Eine retrospektive Kohortenstudie zur Untersuchung der Wirkung von MPA zur Injektion wurde bei 312.395 Frauen in Großbritannien durchgeführt, die Kontrazeptiva verwendeten. Es wurden dabei die Frakturinzidenzraten bei Frauen, die DMPA (Depot Medroxyprogesteronacetat) verwendeten, mit jenen bei Frauen verglichen, die DMPA nicht anwendeten. Der IRR (Incident Rate Ratio [Quotient der Inzidenzraten]) für Frakturen innerhalb der Beobachtungszeit (im Mittelwert = 5,5 Jahre) betrug 1,41 (95 % CI 1,35, 1,47). Für die Subkohorte mit Daten vor und nach der ersten gemeldeten Kontrazeptionsbehandlung (n = 116.367) wurden Vergleiche für die Beobachtungszeit und auch für die letzten 6 Monate vor der ersten gemeldeten Kontrazeptionsbehandlung durchgeführt. Für den Vergleich von Benutzerinnen von DMPA mit Frauen, die kein DPMA verwendeten, war der IRR für alle Frakturen "vor Behandlung" (IRR 1,28; 95 % CI 1,07, 1,53) mit dem IRR "nach Behandlung" (IRR 1,37; 95 % CI 1,29, 1,45). Die Gesamtergebnisse bestätigen die Schlussfolgerung, dass die beobachtete höhere Frakturinzidenz bei Frauen, die DMPA verwendeten prinzipiell auf andere Faktoren zurückzuführen war als auf die Verwendung von DMPA.

Eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr wird generell empfohlen.

Bei Patienten, die über einen langen Zeitraum mit Medroxyprogesteronacetat behandelt werden, empfiehlt es sich, die Knochendichte zu bestimmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 2,5 ml bzw. 5 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält p-Hydroxybenzoesäuremethylester und p-Hydroxybenzoesäurepropylester, welche Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung hoher Medroxyprogesteronacetatdosen und Aminoglutethimid werden die Serumkonzentrationen von Medroxyprogesteronacetat signifikant reduziert. Die Wirksamkeit von Medroxyprogesteronacetat kann daher verringert werden.

Enzyminduktoren (z. B. Barbiturate, Chlorcyclizin, Ampicillin, Rifampicin, Phenylbutazon, Phenytoin) beschleunigen den Abbau von Steroiden in der Leber und senken dadurch deren Wirkung. Aufgrund der Verminderung der Glukosetoleranz ist die Insulineinstellung bzw. jene oraler Antidiabetika genau zu überwachen.

Ritonavir und Nelfinavir sind zwar als starke Inhibitoren bekannt, zeigen aber bei gemeinsamer Anwendung mit Steroidhormonen induzierende Eigenschaften.

Pflanzliche Zubereitungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können die Metabolisierung von Gestagenen induzieren und die Gestagenkonzentrationen können daher reduziert werden.

Bei einer gemeinsamen Verabreichung von Ciclosporin und MPA wurden Erhöhungen der Plasmaspiegel von Ciclosporin und/oder verminderte Plasmaspiegel von MPA beschrieben.

Wechselwirkungen mit oralen Antikoagulanzen wurden in seltenen Fällen beschrieben, ein Kausalzusammenhang konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Bei Anwendung gemeinsam mit Zytostatika können Gestagene die hämatologische Toxizität der Chemotherapie vermindern.

Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Gestagene gemeinsam mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die ebenfalls zu Flüssigkeitsretention führen können, wie etwa NSARs und Vasodilatoren.

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.

Folgende Labortestwerte können verändert sein

Gonadotropinspiegel, Plasmaprogesteronspiegel, Harnpregnandiolspiegel, Plasmatestosteronspiegel (beim Mann), Plasmaöstrogenspiegel (bei der Frau), Plasmakortisolspiegel, Glukosetoleranz/Blutzuckerspiegel, Metyrapontest, Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX und X steigen, LDH-Spiegel steigen, ACTH- und Hydrokortisonspiegel können reduziert sein.

Schilddrüsenfunktionstest: PBI und T3 sinken

Gestagene können auch die Ergebnisse von Leberfunktionstests beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Farlutal ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

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.

Im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen ist eine Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens nicht auszuschließen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Reihung der Nebenwirkungen erfolgt nach Organsystemen.

Die Häufigkeit wird nach folgenden Kategorien angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						gutartige Tumore

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem	Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie, anaphylaktoide Reaktionen)		
Endokrine Erkrankungen			kortikoidähnliche Wirkungen (z. B. Cushing-Syndrom) Virilismus			länger anhaltende Anovulation
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitsteigerung	Verschlechterung von Diabetes mellitus Hyperkalziämie (bei Knochenmetastasen)			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Veränderungen der Libido Schlaflosigkeit		Nervosität Verwirrung Euphorie		
Erkrankungen des Nervensystems	adrenerge Wirkungen (Tremor, Schwitzen, nächtliche Wadenkrämpfe)	Kopfschmerzen Schwindel Zittern		zerebraler Insult Schläfrigkeit Konzentrationsstörungen		Koordinationsstörungen Gereiztheit apoplektischer Insult
Augen- erkrankungen		diabetischer Katarakt Sehstörung				Retinalthrombose
Herz- erkrankungen			dekompensierte Herzinsuffizienz	Herzinfarkt Tachykardie		Palpitationen
Gefäß- erkrankungen		Thrombophlebitis		Thromboembolische Störungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie			

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Erbrechen Obstipation Übelkeit Dyspepsie	Diarrhoe Mundtrocken- heit			
Leber- und Gallen- erkrankungen				Gelbsucht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Akne Hirsutismus Hyperhi- drose		Alopezie Exanthem Urtikaria Pruritus		Erythema multiforme Erythema nodosum Seborrhoe Hypertrichose Photo- sensitivitäts- reaktion Hyperpigmen- tierung der Haut
Skelettmuskula- tur-, Bindege- webs- und Knochen- erkrankungen		Muskel- schmerzen	Muskelkrämpfe	Rücken- schmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Glukosurie		

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse		erektile Dys- funktion Mastodynie Spannungs- gefühl Amenorrhoe Dysfunk- tionelle uterine Blutung (unregel- mäßig, ver- mehrt, verringert, Schmier- blutungen)		Gebärmutter- halserosionen Galaktorrhoe		Ver- änderungen der zervikalen Sekretion Empfindlich- keit der Brüste Scheiden- trockenheit Störung der Spermatoge- nese Dysmenorrhoe Candida- infektionen Scheiden- entzündungen Vaginal- blutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Reaktionen an der Injektions- stelle Ödeme/ Flüssigkeits- retention Müdigkeit		allgemeines Unwohlsein Fieber		Irritationen
Untersuchungen		Gewichts- schwankung		verminderte Glukose- toleranz erhöhter Blut- druck Leberfunktions- störungen (Anstieg der Transaminasen) erhöhte Leukozyten- und Thrombo- zytenzahlen		

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

Die Behandlung der Überdosierung erfolgt symptomatisch und unterstützend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene

ATC-Code: L02AB02

Medroxyprogesteronacetat ist ein synthetisches, von Progesteron abgeleitetes Steroidhormon. Es zeigt eine ausgeprägte gestagene Wirkung, bei lediglich geringer östrogenen und androgenen Aktivität. In entsprechender Dosierung unterdrückt es die hypophysäre Sekretion der gonadotropen Hormone und führt dadurch bei Frauen im gebärfähigen Alter zur Anovulation. Beim Mann unterdrückt Medroxyprogesteronacetat die endogene Testosteronproduktion in den Leydig'schen Zellen des Hodens.

Die antitumorogene Wirkung entsprechender Medroxyprogesteronacetat-Dosen ist auf deren Wirkung auf die Hypophysen-Gonaden-Achse, auf direkte und Östrogen-Rezeptor-vermittelte Gewebswirkung zurückzuführen. Kortikoidartige Effekte wurden bei hoher Dosierung beobachtet.

Klinische Studien

Studien zur Knochendichte (BMD)

Veränderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

In einer kontrollierten klinischen Studie zeigten erwachsene Frauen, die MPA-Injektionen (150 mg i. m.) für bis zu 5 Jahre zur Kontrazeption verwendeten, eine Verminderung der mittleren Knochendichte in Wirbelsäule und Hüfte von 5 - 6 % verglichen mit keinen signifikanten Veränderungen der Knochendichte in der Kontrollgruppe. Der Rückgang der Knochendichte war in den ersten zwei Jahren der Anwendung markanter, während die Rückgänge in den weiteren Jahren geringer waren. Es wurden mittlere Veränderungen der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule von - 2,86 %, - 4,11 %, - 4,89 %, - 4,93 % und - 5,38 % nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren beobachtet. Die mittleren Verminderungen der Knochendichte in der Hüfte insgesamt und im Oberschenkelhals waren ähnlich.

Nach Beendigung der Anwendung der MPA-Injektion (150 mg i. m.) zeigte sich in der posttherapeutischen Beobachtungsphase von 2 Jahren eine fortschreitende Erholung der Knochendichte in Richtung Baselinewerte. Nach 2 Jahren ohne Behandlung hatte sich das Knochendichtedefizit in Wirbelsäule und Hüfte auf etwa 2,1 % reduziert. Eine längere Behandlungsdauer war mit einer langsameren Erholungsrate der Knochendichte verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Eine offene, nicht-randomisierte, klinische Studie mit injizierbarem MPA (150 mg i. m. alle 3 Monate für bis zu 240 Wochen [4,6 Jahre] zur Kontrazeption bei weiblichen Jugendlichen (12 - 18 Jahre) zeigte ebenfalls einen signifikanten Rückgang der Knochendichte gegenüber Baseline. Bei den Frauen, die > 4 Injektionen innerhalb von 60 Wochen erhielten, betrug die mittlere Reduktion der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule 2,1 % nach 240 Wochen; die mittleren Reduktionen der Knochendichte in der Hüfte insgesamt und im Oberschenkelhals betrugen 6,4 % bzw. 5,4 %. Beruhend auf diesen mittleren Veränderungen zeigten die Kontrollen nach der Behandlung, dass die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule etwa 1 Jahr und die Knochendichte in der Hüfte etwa 3 Jahre nach Behandlungsende wieder die Baselinewerte erreichten. Im Gegensatz dazu zeigten nicht entsprechend abgestimmte und unbehandelte Frauen nach 240 Wochen eine mittlere Erhöhung der Knochendichte in Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals um 6,4 %, 1,7 % bzw. 1,9 % (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Medroxyprogesteronacetat wird nach i. m. Verabreichung langsam freigesetzt, was eine niedrige aber konstante Wirkstoffkonzentration in der Zirkulation sichert. Die Plasmaspiegel, gemessen sofort nach i. m. Injektion von 150 mg/ml Medroxyprogesteronacetat, betragen $1,7 \pm 0,3$ nmol/l. Zwei Wochen später lag der Wert bei $6,8 \pm 0,8$ nmol/l. Die Konzentrationsspitze wird 4 bis 20 Tage nach i. m. Applikation erreicht. Die Substanz ist 7 - 9 Monate lang im Kreislauf nachweisbar.

Verteilung

Medroxyprogesteronacetat ist zu 90 - 95 % an Proteine gebunden. Das Distributionsvolumen wird mit 20 ± 3 Liter angegeben. Medroxyprogesteronacetat passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke. In der Milch stillender Mütter, die 150 mg Medroxyprogesteronacetat i. m. erhielten, konnte man niedrige Medroxyprogesteronacetatspiegel nachweisen.

Biotransformation

Medroxyprogesteronacetat wird in der Leber metabolisiert. Es wurden mindestens 16 Metaboliten identifiziert. Die Ergebnisse einer Stoffwechselstudie lassen darauf schließen, dass das menschliche Cytochrom P450 3A4 vor allem am Gesamtstoffwechsel von Medroxyprogesteronacetat in den Lebermikrosomen beteiligt ist.

Elimination

Die Halbwertszeit von i. m. verabreichten Einzeldosen beträgt etwa 6 Wochen. Medroxyprogesteronacetat wird hauptsächlich biliär, mit der Fäzes ausgeschieden. Etwa 30 % einer i. m. verabreichten Dosis wird nach 4 Tagen mit dem Urin ausgeschieden.

Nach intramuskulärer Verabreichung beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 4 - 6 Wochen, was für eine langsame, aber kontinuierliche Resorption aus der Injektionsstelle spricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenese, Mutagenese, Fertilitätsstörungen

Bei Beagle Hunden verursachte die i. v. Langzeitanwendung von Medroxyprogesteronacetat Brustkrebs. Nach oraler Gabe an Ratten und Mäuse gab es keine Hinweise auf Kanzerogenität. Medroxyprogesteronacetat war nicht mutagen in einer Batterie von *in vitro* oder *in vivo* Untersuchungen an genetischer Toxizität. Hohe Dosen von Medroxyprogesteronacetat haben eine kontrazeptive Wirkung, es wird folglich erwartet, dass Verabreichungen in hohen Dosierungen die Fertilität für die Dauer der Behandlung beeinträchtigen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol, Polysorbat 80, 5 mg p-Hydroxybenzoesäuremethylester (E 218), 0,5 mg p-Hydroxybenzoesäurepropylester (E 216), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen (Typ I) mit einem Chlorobutylgummistopfen
3 Stechampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Gebrauch sind die Ampullen gründlich zu schütteln. Durch Hochbiegen der Aufreiblasche wird die Einstichöffnung im Staubdeckel sichtbar und das Fläschchen kann sofort als Injektionsfläschchen benutzt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 17.391

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. August 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig