

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
Weiße 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 kompletten 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 (BMD)

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

Die Anwendung von intramuskulär verabreichtem Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA-IM) führt 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 DMPA-IM 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 DMPA-IM bei jüngeren Frauen zu einer Verringerung des Knochendichtehöchstwertes und zu einem Risikoanstieg für Frakturen im späteren Leben (z. B. nach der Menopause) führt.

Eine klinische Studie zur Beurteilung der Wirkung von DMPA-IM auf die Knochendichte (BMD) jugendlicher Frauen hat gezeigt, dass die Anwendung mit einem statistisch signifikanten Rückgang der Knochendichte (BMD) im Vergleich zu den Ausgangswerten verbunden war. Nach dem Absetzen von DMPA-IM bei jugendlichen Frauen dauerte der Rückgang der durchschnittlichen Knochendichte auf die Ausgangswerte für die Lendenwirbelsäule 1,2 Jahre, für die Hüfte 4,6 Jahre und für den Oberschenkelhals mindestens 3,4 Jahre (siehe Abschnitt 5.1). Bei einigen Teilnehmerinnen ging die Knochendichte während der Nachbeobachtungsdauer jedoch nicht vollständig auf die Ausgangswerte zurück, und die Langzeitergebnisse für diese Gruppe sind nicht bekannt.

Eine großangelegte Beobachtungsstudie über vorwiegend erwachsene Anwenderinnen von Kontrazeptiva zeigte, dass die Anwendung von DMPA-IM nicht zu einem erhöhten Risiko von Knochenfrakturen führte. Wichtig ist, dass diese Studie nicht klären konnte, ob DMPA die Frakturrate im späteren Leben beeinflusst (siehe Abschnitt 5.1 – Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Anwendung von DMPA-IM bei Frauen im gebärfähigen Alter).

Bei Frauen jeden Alters, die länger als 2 Jahre mit Farlutal behandelt werden, ist eine sorgfältige Nutzen-Risikobewertung durchzuführen.

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 allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können sowie in seltenen Fällen eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus).

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
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem	Überempfind- lichkeitsreak- tionen (Anaphy- laxie, anaphy- laktoide Reak- tionen)		
Endokrine Erkrankungen			kortikoidähn- liche Wirkungen (z. B. Cushing- Syndrom) Virilismus			länger anhaltende Anovulation
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Appetit- steigerung	Verschlechte- rung von Diabetes mellitus Hyperkalziämie (bei Knochen- metastasen)			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression Verände- rungen der Libido Schlaf- losigkeit		Nervosität Verwirrung Euphorie		
Erkrankungen des Nervensystems	adrenerge Wirkungen (Tremor, Schwitzen, nächtliche Waden- krämpfe)	Kopf- schmerzen Schwindel Zittern		zerebraler Insult Schläfrigkeit Konzen- trationsstörun- gen		Koordinations- störungen Gereiztheit apoplektischer Insult
Augen- erkrankungen		diabetischer Katarakt Sehstörung				Retinal- thrombose
Herz- erkrankungen			dekompensierte Herzinsuffizienz	Herzinfarkt Tachykardie		Palpitationen

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäß- erkrankungen		Thrombo- phlebitis		Thrombo- embolische Störungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie			
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: Endokrine Therapie, Hormone und verwandte Mittel, 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)

Änderungen der Knochendichte bei erwachsenen Frauen

Die Ergebnisse einer Vergleichsstudie über die Änderungen der Knochendichte innerhalb zweier Untersuchungsgruppen (DMPA-SC versus DMPA-IM) ergab nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren ähnliche Werte. Die Durchschnittswerte der Knochendichteänderung in der DMPA-SC-Gruppe werden in Tabelle 1 prozentual dargestellt.

Tabelle 1: Prozentuale Durchschnittswerte der Änderungen an Knochendichte, bezogen auf den Ausgangswert bei erwachsenen Frauen unter Anwendung von DMPA-SC

Behandlungsdauer	Lendenwirbelsäule		Hüfte		Oberschenkelhals	
	n	Ø – Änderung in % (95 % CI)	n	Ø – Änderung in % (95 % CI)	n	Ø – Änderung in % (95 % CI)
1 Jahr	166	-2,7 (-3,1 bis -2,3)	166	-1,7 (-2,1 bis -1,3)	166	-1,9 (-2,5 bis -1,4)
2 Jahre	106	-4,1 (-4,6 bis -3,5)	106	-3,5 (-4,2 bis -2,7)	106	-3,5 (-4,3 bis -2,6)

In einer weiteren kontrollierten klinischen Studie an erwachsenen Frauen, die DMPA-IM 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 -2,9 %, -4,1 %, -4,9 %, -4,9 % und -5,4% nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren. Die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in den Hüft- und Schenkelhalsknochen hatte ähnliche Ausmaße. Für zusätzliche Informationen siehe Tabelle 2.

Während der Nachbeobachtungsphase nach Absetzen von DMPA-IM konnte eine Erhöhung der Knochendichte festgestellt werden, die annähernd den Ausgangswerten entsprach. Nach längerer Behandlungsdauer war die Wiederherstellungsrate der Knochendichte verlangsamt.

In derselben klinischen Studie wurden eine begrenzte Anzahl von Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren DMPA-IM angewendet hatten, nach dem Absetzen von DMPA-IM für 2 Jahre nachbeobachtet. Die Knochendichte erhöhte sich während des 2-jährigen Zeitraums nach Therapieende bis in den Ausgangswertbereich. Zwei Jahre nach dem Absetzen der DMPA-Injektionen hatte die durchschnittliche Knochendichte in allen 3 Skelettabschnitten zugenommen, aber es bestanden weiterhin Defizite (siehe nachfolgende Tabelle 2).

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

Zeitraum	Wirbelsäule		Hüfte		Oberschenkelhals	
	DMPA	Kontrollgruppe	DMPA	Kontrollgruppe	DMPA	Kontrollgruppe
5 Jahre*	n = 33 -5,4 %	n = 105 0,4 %	n = 21 -5,2 %	n = 65 0,2 %	n = 34 -6,1 %	n = 106 -0,3 %
7 Jahre**	n = 12 -3,1 %	n = 60 0,5 %	n = 7 -1,3 %	n = 39 0,9 %	n = 13 -5,4 %	n = 63 -0,1 %

* Die Behandlungsgruppe bestand aus Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren mit DMPA-IM behandelt wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die über diese Zeitspanne keine hormonelle Verhütungsmethode angewendet haben.

** Die Behandlungsgruppe bestand aus Frauen, die über einen Zeitraum von 5 Jahren mit DMPA-IM 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 hormonelle Verhütungsmethode angewendet haben.

Änderungen der Knochendichte bei jugendlichen Frauen im Alter von 12 bis 18 Jahren

Ergebnisse einer offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit 150 mg DMPA-IM alle 12 Wochen über einen Zeitraum bis zu 240 Wochen (4,6 Jahre) mit einer Nachbeobachtungsphase bei weiblichen Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren zeigten ebenfalls, dass die i.m.-Anwendung von Medroxyprogesteronacetat 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 Jahre) -2,1 %; die durchschnittliche Abnahme der Knochendichte in der Hüfte und im Oberschenkelhalsknochen betrug -6,4 % bzw. -5,4 %. Siehe Tabelle 3. 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 %.

Tabelle 3: Prozentuale Durchschnittswerte der Änderungen der Knochendichte (BMD) gegenüber dem Ausgangswert bei jugendlichen Frauen nach 60-wöchiger Behandlung mit ≥ 4 Injektionen pro 60-Wochen-Zeitraum nach Skelettabschnitt

Behandlungsdauer	DMPA-IM	
	N	Mittlere Änderung (%)
BMD Hüfte		
Woche 60 (1,2 Jahre)	113	-2,8
Woche 120 (2,3 Jahre)	73	-5,4
Woche 240 (4,6 Jahre)	28	-6,4
BMD Oberschenkelhals		
Woche 60	113	-3,0
Woche 120	73	-5,3
Woche 240	28	-5,4
BMD Lendenwirbelsäule		
Woche 60	114	-2,5
Woche 120	73	-2,7
Woche 240	27	-2,1

Im Nachbeobachtungszeitraum nach Abschluss der Behandlung erhielten jugendliche Teilnehmerinnen in derselben Studie mindestens 1 DMPA-Injektion und mindestens 1 BMD-Nachuntersuchung nach Absetzen von DMPA-IM, siehe Tabelle 4. Während der Behandlungsdauer in dieser Kohorte wurden median 9 Injektionen verabreicht. Zum Zeitpunkt der letzten DMPA-Injektion betrugen die prozentualen BMD-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert in dieser Kohorte in der Wirbelsäule, Hüfte und im Oberschenkelhals -2,7 %, -4,1 % bzw. -3,9 %. Über die Zeit haben die mittleren BMD-Defizite nach dem Absetzen von DMPA-IM wieder die Ausgangswerte erreicht. Die Wiederherstellung auf die Ausgangswerte dauerte für die Wirbelsäule 1,2 Jahre, für die Hüfte 4,6 Jahre und für den Oberschenkelhals mindestens 3,4 Jahre. 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 basieren und einige Teilnehmerinnen bei der Knochendichte (BMD Hüfte) nach 240 Wochen immer noch Defizite hatten. Eine längere Behandlungsdauer und Rauchen waren mit einer langsameren Erholung assoziiert. Siehe hierzu auch die nachfolgende Tabelle 4.

Tabelle 4: Prozentuale Änderungen der Knochendichte (BMD) gegenüber dem Ausgangswert bei jugendlichen Frauen nach dem Absetzen von DMPA

Woche nach Absetzen von DMPA	N	Mittlere Änderung (%) vom Studienausgangswert bis zur Untersuchung nach Absetzen von DMPA
BMD Hüfte		
0	98	-4.1*
26	74	-3,7
60	71	-2,5
120	52	-1,6
180	39	-0,6
240	25	0,3
BMD Oberschenkelhals		
0	98	-3.9*
26	74	-3,8
60	71	-3,3
120	52	-1,7
180	39	-0,7
240	25	-0,8
BMD Lendenwirbelsäule		
0	98	-2.7*
26	74	-2,0
60	70	0,5
120	52	2,4
180	39	3,5
240	25	4,7

* Mittlere prozentuale Änderung (S.E.M.) vom Studienausgangswert bis zum Ende der Behandlung

Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Anwendung von DMPA-IM (150 mg) bei Frauen im gebärfähigen Alter

Eine groß angelegte retrospektive Kohortenstudie unter Verwendung der GPRD-Datenbank (General Practice Research Database) umfasste 41.876 Frauen, die DMPA zur Empfängnisverhütung anwendeten. Für die Studie lagen Daten für 6 bis 24 Monate vor der ersten DMPA-Anwendung und für durchschnittlich 5,5 Jahre nach der ersten DMPA-Injektion vor. Das Frakturrisiko war insgesamt in der DMPA-Kohorte im Vergleich zu Nichtanwenderinnen „vor“ und „nach“ der DMPA-Anwendung höher. Das Frakturrisiko wurde zwischen den Zeiträumen „nach“ der ersten DMPA-Injektion gegenüber dem Zeitraum „vor“ der ersten Injektion verglichen: Relatives Risiko (Incident Risk Ratio) = 1,01 (95 % KI: 0,92, 1,11). Dies legt nahe, dass DMPA nicht zu einem erhöhten Frakturrisiko führt.

Der maximale Nachbeobachtungszeitraum betrug in dieser Studie 15 Jahre, daher können mögliche Auswirkungen von DMPA über den Zeitraum von 15 Jahren hinaus nicht erfasst werden. Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Anwendung von DMPA eine Auswirkung auf das Frakturrisiko im späteren Leben, d. h. nach der Menopause, hat.

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 den 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

April 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig