

## **FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Farlutal 500 mg Tabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält 500 mg Medroxyprogesteronacetat.

*Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung*

Jede Farlutal 500 mg Tablette enthält 212,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Tabletten

Weißer, oblonge, konvexe Tabletten mit der Aufschrift "FCE 500" auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tabletten, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

### **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

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### ***Dosierung***

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

##### ***Mammakarzinom***

400 mg bis 1500 mg pro Tag

##### ***Endometriumkarzinom oder Nierenzellkarzinom***

200 bis 600 mg pro Tag

### *Prostatakarzinom*

100 bis 600 mg pro Tag

### 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***

Zum Einnehmen

Tabletten mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen.

### **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 Schwangerschaftsiktikus)
- 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, kardioreneale 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.
- Durch die Behandlung mit Farlutal kann, wie auch durch die Behandlung mit anderen Gestagenen, der Beginn des Klimakteriums verdeckt werden.

#### *Abnahme der Knochendichte*

Es gibt keine Untersuchungen über die Auswirkungen von oral verabreichtem 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### **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/Blut-

zuckerspiegel, 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
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>						benigne Neoplasmen
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfind- lichkeitsreak- tionen		Anaphylaxie anaphylaktoide Reaktionen
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			kortikoidähnliche Wirkungen (z. B. Cushing-Syndrom) Virilismus			länger anhaltende Anovulation
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>		vermehrter Appetit	Verschlechterung von Diabetes mellitus Hyperkalziämie (bei Knochen- metastasen)			

<b>Systemorgan- klassen</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Schlaflosigkeit	Depression Euphorie Veränderungen der Libido	Nervosität		Verwirrung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerzen Schwindel Zittern		zerebraler Insult Schläfrigkeit		Konzentrations- störungen Koordinations- störungen adrenerge Wirkungen
<b>Augen- erkrankungen</b>						Retinal- thrombose Diabetischer Katarakt Sehstörungen
<b>Herz- erkrankungen</b>			dekompensierte Herzinsuffizienz	Herzinfarkt		Tachykardie Palpitationen
<b>Gefäß- erkrankungen</b>			Thrombophlebitis	Thrombo- embolische Störungen		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Lungenembolie			
<b>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</b>		Erbrechen Obstipation Übelkeit Dyspepsie	Diarrhoe Mundtrockenheit			
<b>Leber- und Gallen- erkrankungen</b>				Gelbsucht		

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</b>		Hyperhidrose	Angioödem Akne Hirsutismus	Alopezie Exanthem		Erythema multiforme Erythema nodosum Urtikaria Pruritus Seborrhoe Hypertrichose Photo- sensitivitäts- reaktion Hyperpigmen- tierung der Haut
<b>Skelettmuskula- tur-, Bindege- webs- und Knochen- erkrankungen</b>		Muskel- schmerzen	Muskelkrämpfe	Rücken- schmerzen		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						Glukosurie
<b>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</b>		erektile Dysfunktion	Dysfunktionelle uterine Blutung (unregelmäßig, ver- mehrt, verringert, Schmierblutungen) Brustschmerzen			Amenorrhoe Gebärmutter- halserosionen Veränderungen der zervikalen Sekretion Galaktorrhoe Empfindlichkeit der Brüste Scheiden- trockenheit Störung der Spermatogenese Dysmenorrhoe Candida- infektionen Scheiden- entzündungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</b>		Ödeme/Flüssig- keitsretention Müdigkeit		allgemeines Unwohlsein Fieber		Irritationen

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Untersuchungen		Gewichtszunahme		verminderte Glukosetoleranz erhöhter Blutdruck		Leberfunktionsstörungen (Anstieg der Transaminasen) erhöhte Leukozyten- und Thrombozytenzahlen

### 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

Orale Dosen bis zu 3 g/Tag werden gut toleriert. 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 antitumorigene 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.

Für oral verabreichtes Medroxyprogesteronacetat wurde in hohen Dosen eine antikachektische Wirkung nachgewiesen, die zu gesteigertem Appetit, Vermeidung von weiterem Gewichtsverlust und zur Besserung einer chronischen Übelkeit bei fortgeschrittenen Tumorpatienten geführt hat.



## ***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*

Oral verabreichtes Medroxyprogesteronacetat wird rasch resorbiert, wobei die Konzentrationsspitzen nach 2 - 4 Stunden erreicht werden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 17 Stunden.

### *Nahrungsaufnahme*

Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit von Medroxyprogesteronacetat. Bei einer 10 mg Dosis unmittelbar vor oder nach einer Mahlzeit waren  $C_{max}$  (um 50 % bzw. 70 %) und AUC (um 18 % bzw. 33 %) erhöht. Die Halbwertszeit blieb unverändert.

### *Verteilung*

Medroxyprogesteronacetat wird etwa zu 90 % an Proteine gebunden; in erster Linie an Albumin; eine Bindung an sexhormonbindendes Globulin findet nicht statt. Ungebundenes Medroxyprogesteronacetat moduliert die pharmakologischen Reaktionen. Das Distributionsvolumen wird mit  $20 \pm 3$  Liter angegeben. Medroxyprogesteronacetat passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke.

### *Biotransformation*

Nach oraler Verabreichung wird Medroxyprogesteronacetat in der Leber über den A-Ring oder Seitenkettenhydroxylation weitgehend metabolisiert und anschließend im Urin konjugiert und ausgeschieden. 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 meisten Metaboliten des Medroxyprogesteronacetat werden als Glucuronidkonjugate im Urin ausgeschieden; lediglich kleine Mengen werden als Sulfate eliminiert. Bei Patienten mit Leberverfettung betrug die Ausscheidung in unveränderter Form mit dem 24-Stunden-Harn im Mittel 7,3 % nach einer 10 mg - Dosis und 6,4 % nach einer 100 mg - Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 12 bis 17 Stunden.

## **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**

Laktose, Crospovidone, Polyvinylpyrrolidon K25, Polysorbat 80, mikrokristalline Zellulose, Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **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**

Securitainer aus PE/PP

20 Tabletten, 3 x 20 Tabletten (Bündelpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine speziellen Anforderungen

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z. Nr.: 1-18903

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. März 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2016

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig