

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Farlutal 500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Medroxyprogesteronacetat.

Sonstiger Bestandteil 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 Schwangerschaftsikterus)
- 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, teilweisem 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.
- Durch die Behandlung mit Farlutal kann, wie auch durch die Behandlung mit anderen Gestagenen, der Beginn des Klimakteriums verdeckt werden.

Abnahme der Knochendichte (BMD)

Es gibt keine Untersuchungen über die Auswirkungen von oral verabreichtem 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 4,6 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem 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/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, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						benigne Neoplasmen
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfind- lichkeitsreak- tionen		Anaphylaxie anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen			kortikoidähnliche Wirkungen (z. B. Cushing-Syndrom) Virilismus			länger anhaltende Anovulation
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		vermehrter Appetit	Verschlechterung von Diabetes mellitus Hyperkalzämie (bei Knochen- metastasen)			

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression Euphorie Veränderungen der Libido	Nervosität		Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel Zittern		zerebraler Insult Schläfrigkeit		Konzentrations- störungen Koordinations- störungen adrenerge Wirkungen
Augen- erkrankungen						Retinal- thrombose Diabetischer Katarakt Sehstörungen
Herz- erkrankungen			dekompensierte Herzinsuffizienz	Herzinfarkt		Tachykardie Palpitationen
Gefäß- erkrankungen			Thrombophlebitis	Thrombo- embolische Störungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Lungenembolie			
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Erbrechen Obstipation Übelkeit Dyspepsie	Diarrhoe Mundtrockenheit			
Leber- und Gallen- erkrankungen				Gelbsucht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hyperhidrose	Angioödem Akne Hirsutismus	Alopezie Exanthem		Erythema multiforme Erythema nodosum Urtikaria Pruritus Seborrhoe Hypertrichose Photo- sensitivitäts- reaktion Hyperpigmen- tierung der Haut

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Skelettmuskula- tur-, Bindege- webs- und Knochen- erkrankungen		Muskel- schmerzen	Muskelkrämpfe	Rücken- schmerzen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Glukosurie
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse		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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Ödeme/Flüssig- keitsretention Müdigkeit		allgemeines Unwohlsein Fieber		Irritationen
Untersuchungen		Gewichts- zunahme		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

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: 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.

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)

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 (Konfidenzintervall von 95 %) 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 % KI)	N	Ø – Änderung in % (95 % KI)	N	Ø – Änderung in % (95 % KI)
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)

KI = Konfidenzintervall

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 (Konfidenzintervall von 95 %) 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	105	21	65	34	106
Ø	-5,4 %	0,4 %	-5,2 %	0,2 %	-6,1 %	-0,3 %
(SD)	(3,57)	(3,27)	(3,60)	(3,18)	(4,68)	(5,22)
95 % KI	-6,65; -4,11	-0,20; 1,06	-6,80; -3,52	-0,60; 0,98	-7,75; -4,49	-1,27; 0,73
7 Jahre**						
n	12	60	7	39	13	63
Ø	-3,1 %	0,5 %	-1,3 %	0,9 %	-5,4 %	-0,0 %
(SD)	(3,15)	(3,65)	(4,95)	(3,81)	(2,73)	(5,88)
95 % KI	-5,13; -1,13	-0,39; 1,49	-5,92; 3,23	-0,29; 2,17	-7,03; -3,73	-1,51; 1,45

* 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.

SD = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

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 Jahren) -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 (Konfidenzintervall von 95 %) 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 (%) [95 % KI]
BMD Hüfte		
Woche 60 (1,2 Jahre)	113	-2,7 [-3,27; -2,12]
Woche 120 (2,3 Jahre)	73	-5,4 [-6,16; -4,64]
Woche 180 (3,5 Jahre)	45	-6,4 [-7,38; -5,37]
Woche 240 (4,6 Jahre)	28	-6,4 [-8,56; -4,24]
BMD Oberschenkelhals		
Woche 60	113	-2,9 [-3,72; -2,15]
Woche 120	73	-5,3 [-6,23; -4,37]
Woche 180	45	-6,0 [-7,31; -4,59]
Woche 240	28	-5,4 [-7,81; -3,00]
BMD Lendenwirbelsäule		
Woche 60	114	-2,5 [-2,95; -1,98]
Woche 120	73	-2,7 [-3,57; -1,91]
Woche 180	44	-2,7 [-3,99; -1,35]
Woche 240	27	-2,1 [-4,16; -0,07]

KI = Konfidenzintervall

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 4,6 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 Durchschnittswerte (Konfidenzintervall von 95 %) der Änderungen der Knochendichte (BMD) gegenüber dem Ausgangswert bei jugendlichen Frauen nach dem Absetzen von DMPA

Woche nach Absetzen von DMPA	N	Mediane Anzahl von Injektionen	Mittlere prozentuale Änderung (SE) vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung	95 % KI	Mittlere prozentuale Änderung (SE) vom Ausgangswert bis zur Untersuchung nach Absetzen von DMPA	95 % KI
BMD Hüfte						
0	98	9	-4,1 (0,43)	[-4,95; -3,25]	N/A	
24	74	9	-4,1 (0,53)	[-5,15; -3,04]	-4,0 (0,61)	[-5,25; -2,80]
60	71	8	-3,6 (0,46)	[-4,48; -2,66]	-2,8 (0,56)	[-3,97; -1,72]
120	52	10	-4,3 (0,64)	[-5,56; -2,98]	-1,7 (0,72)	[-3,14; -0,26]
180	39	7	-4,1 (0,72)	[-5,55; -2,63]	-1,2 (0,85)	[-2,96; 0,46]
240	25	9	-3,4 (0,67)	[-4,73; -1,98]	0,1 (0,98)	[-1,95; 2,11]
BMD Oberschenkelhals						
0	98	9	-3,9 (0,50)	[-4,92; -2,92]	N/A	
24	74	9	-3,8 (0,60)	[-5,01; -2,62]	-4,0 (0,71)	[-5,40; -2,55]
60	71	8	-3,3 (0,56)	[-4,41; -2,18]	-3,6 (0,70)	[-4,99; -2,18]
120	52	10	-3,8 (0,74)	[-5,25; -2,28]	-1,8 (0,82)	[-3,43; -0,13]
180	39	7	-3,9 (0,85)	[-5,62; -2,17]	-1,0 (0,98)	[-3,00; 0,97]
240	25	9	-3,4 (0,80)	[-5,07; -1,78]	-0,7 (1,19)	[-3,20; 1,72]
BMD Lendenwirbelsäule						
0	98	9	-2,7 (0,39)	[-3,45; -1,91]	N/A	
24	74	9	-2,6 (0,43)	[-3,42; -1,69]	-2,5 (0,51)	[-3,52; -1,48]
60	70	8	-2,8 (0,43)	[-3,66; -1,96]	-0,2 (0,60)	[-1,41; 1,01]
120	52	10	-2,7 (0,61)	[-3,96; -1,50]	2,2 (0,73)	[0,74; 3,67]
180	39	7	-3,0 (0,67)	[-4,35; -1,66]	2,8 (0,79)	[1,16; 4,35]
240	25	9	-2,6 (0,80)	[-4,28; -0,99]	4,5 (1,03)	[2,35; 6,61]

SE = Standardfehler

KI = Konfidenzintervall

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

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 sexualhormonbindendes Globulin findet nicht statt. Ungebundenes Medroxyprogesteronacetat moduliert die pharmakologischen Reaktionen. Das Distributionsvolumen wird mit 20 ± 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

PP-Flasche (Securitainer) mit Polyethylen-Verschluss

HDPE-Flasche und PP-Kappe mit Innendichtung und Baumwolle

20 Tabletten, 3 x 20 Tabletten (Bündelpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen 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

August 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig